

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 207**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61P 21/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07728341 .4**  
96 Fecha de presentación: **20.04.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2020999**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.02.2009**

54 Título: **COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN ALFA-CETOGLUTARATO Y SU USO PARA MODULAR EL FUNCIONAMIENTO MUSCULAR.**

30 Prioridad:  
**21.04.2006 PL 37951206**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.01.2012**

73 Titular/es:  
**SGP & SONS AB**  
**LILLA VARVSGATAN 14**  
**211 15 MALMÖ, SE**

72 Inventor/es:  
**PIERZYNOWSKI, Stefan**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 207 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden alfa-cetoglutarato y su uso para modular el funcionamiento muscular

### Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un medicamento para su uso en la modulación del funcionamiento muscular en un mamífero, incluyendo un ser humano. También se contempla un medicamento para su uso en la modulación del funcionamiento muscular en un vertebrado, incluyendo mamíferos y aves, y la fabricación de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento del funcionamiento muscular en dicho vertebrado.

### Antecedentes de la invención

- 10 *Funcionamiento muscular en pacientes urémicos.* Los pacientes con enfermedad renal en fase final (uremia) tienen una buena forma física limitada, que a menudo es la causa de problemas posteriores, concretamente disfunción cardíaca, anormalidades musculares e incluso depresión (Gutman y col. 1981; Painter, 1988, Kouidi y col. 1997; Shalom y col. 1984). Además, aunque la debilidad muscular es una dolencia habitual entre los pacientes de diálisis, sigue siendo un fenómeno inexplicado, y por lo tanto no se trata fácilmente, cuya gravedad afecta a su vida diaria ya sea relacionada con su trabajo o entretenimiento (Nakao y col. 1982).

- 15 En los últimos años, la investigación sobre el fallo renal y la miopatía urémica se ha centrado en el aspecto ejercitación de la salud del paciente. De hecho, se ha demostrado que la ejercitación puede reducir significativamente la atrofia muscular que sucede en los pacientes con enfermedad renal en fase final en hemodiálisis (Shalom y col. 1984; Painter, 1988; Eidemak y col. 1997; Kouidi y col. 1998). Hasta la fecha, sin embargo, hay un conocimiento limitado de los cambios que suceden en la función y la estructura muscular con el progreso de la enfermedad, o ciertamente los efectos reconstituyentes que puede tener la ejercitación.

- 20 Se sabe que la debilidad muscular, un síntoma de la uremia, está asociada con una pérdida inequívoca de la fuerza muscular (típicamente una pérdida de 140 Newton en los músculos cuádriceps de pacientes frente a sujetos de control; Fahal y col. 1997). Se cree, sin embargo, que el problema no es uno de acoplamiento alterado de excitación-contracción - ya que esto estaría asociado con una pérdida selectiva de la fuerza a frecuencias de baja excitación que no se ha observado.

- La atrofia o pérdida muscular es específica de fibras, ya que la uremia está asociada principalmente con una pérdida de fibras tipo II y predominantemente las fibras tipo IIb que son de contracción rápida y de naturaleza glicolítica (Fahal y col. 1997), aunque la atrofia de tipo I (fibras de contracción lenta, oxidativas) también sucede en algunos pacientes (Moore y col. 1993).

- 30 *Fuerza muscular determinada por la fuerza ósea.* Dos nuevos estudios muestran que personas con músculos fuertes también tienen huesos más fuertes. Un estudio de Johns Hopkins muestra que la buena forma del corazón y los pulmones no está asociada con huesos más fuertes, pero que la fuerza muscular sí (Stewart y col. 2002).

Además, un segundo estudio de Turkey muestra que la presión de agarre está estrecha y positivamente asociada con la fuerza ósea (Sahin y col. 2002).

- 35 Por tanto, un objeto de la invención es desarrollar un medio para tratar o prevenir cualquier afección asociada con un funcionamiento muscular disminuido, tal como uremia, y que, por tanto, aumente el funcionamiento muscular, que también pueda evitar problemas asociados con el medio de la técnica anterior. A este respecto, la presente invención aborda esta necesidad e interés.

### Sumario de la invención

- 40 La presente invención también proporciona un medicamento para su uso en la modulación del funcionamiento muscular en un mamífero, que comprende alfa-cetoglutarato (AKG) o sales metálicas mono- y bivalentes de alfa-cetoglutarato o alfa-cetoglutarato de ornitina y, adicionalmente, glucosa opcional.

- 45 Preferiblemente, el medicamento para su uso en la modulación del funcionamiento muscular en un mamífero, es para su administración por vía oral en una dosis de 5-40 mg/kg de peso corporal o por vía parenteral en una dosis de 0,1-0,4 mg/kg de peso corporal y el medicamento comprende opcionalmente glucosa en una cantidad de 0,1-5 mM. Preferiblemente, el medicamento es para su administración por vía oral o parenteral al vertebrado seleccionado entre el grupo que consiste en un roedor, tal como un ratón, rata, cobaya, o un conejo; animales de granja, tales como una vaca, caballo, cerdo, lechón; un ave, tal como una gallina y pavo; animales y aves de granja en libertad de movimiento; y un animal de compañía, tal como un perro, o un gato, que lo necesite, así como un ser humano.

- 50 Además, se proporciona un medicamento para su uso en la prevención, alivio o inhibición del funcionamiento muscular en un vertebrado, que comprende alfa-cetoglutarato (AKG) o sales metálicas mono- y bivalentes de alfa-cetoglutarato o alfa-cetoglutarato de ornitina y, adicionalmente, glucosa opcional.

Preferiblemente, el medicamento para su uso en la prevención, alivio o inhibición del funcionamiento muscular en un

vertebrado, es para su administración por vía oral en una dosis de 5-40 mg/kg de peso corporal o por vía parenteral en una dosis de 0,1-0,4 mg/kg de peso corporal o mediante diálisis en una dosis de 1-1000 mg/kg de peso corporal, comprendiendo el medicamento opcionalmente glucosa en una cantidad de 0,1-5 mM. Preferiblemente, el medicamento se administra por vía oral o parenteral, especialmente mediante diálisis, al vertebrado seleccionado entre el grupo que consiste en un roedor, tal como un ratón, rata, cobaya, o un conejo; animales de granja, tales como una vaca, caballo, cerdo, lechón; un ave, tal como una gallina y pavo; animales y aves de granja en libertad de movimiento; y un animal de compañía, tal como un perro, o un gato, que lo necesite, así como un ser humano.

La presente invención se refiere también al uso de alfa-cetoglutarato (AKG), sales metálicas mono- o divalentes de AKG u ornitina-AKG para fabricar un medicamento para la prevención, alivio o inhibición del funcionamiento muscular en un vertebrado y para fabricar un medio para modular el funcionamiento muscular en un mamífero.

Preferiblemente, el medicamento es una composición farmacéutica con vehículos o/y aditivos farmacéuticamente aceptables y se usa para administración oral o parenteral.

La composición farmacéutica se fabrica en la cantidad terapéuticamente eficaz de 5-40 mg/kg de peso corporal por dosis diaria para una composición oral o 0,1-0,4 mg/kg de peso corporal por dosis diaria para una composición parenteral o 1-1000 mg/kg de peso corporal por dosis diaria para una composición de diálisis, en la que la glucosa opcional está en una cantidad de 0,1-5 mM.

### **Beneficios técnicos de la invención**

La presente invención proporciona un medicamento que comprende una composición de AKG y opcionalmente glucosa para su uso en la mejora del funcionamiento muscular en caso de un funcionamiento muscular disminuido en comparación con lo que es normal para un sujeto.

El sujeto puede ser un vertebrado, tal como un mamífero o un ave, y a continuación se dan ejemplos en detalle. El vertebrado puede, por tanto, necesitarlo para aumentar el funcionamiento muscular debido a razones médicas.

El procedimiento comprende la etapa de administrar una composición que comprende alfa-cetoglutarato y glucosa a dicho vertebrado en una cantidad suficiente y/o a una velocidad suficiente para un efecto deseado. El funcionamiento muscular se considera normal en un vertebrado, tal como un mamífero o un ave, que no tiene una disminución en el funcionamiento muscular y que no toma dicha composición. El funcionamiento muscular adicionalmente se considera aumentado cuando se observa o mide un mayor funcionamiento muscular, en comparación con un mamífero de la misma especie que no toma dicha composición. El aumento en el funcionamiento muscular también puede ser un aumento en comparación con los valores de partida iniciales del funcionamiento muscular en un vertebrado antes de la administración de dicha composición.

La presente invención también proporciona un medicamento para su uso en la modulación del funcionamiento muscular en un mamífero, que comprende AKG y opcionalmente glucosa, para modular el funcionamiento muscular. La invención proporciona adicionalmente el uso de AKG y, opcionalmente, glucosa para la fabricación de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento de una disminución en el funcionamiento muscular.

Además, la invención proporciona el uso de AKG y, opcionalmente, glucosa para la fabricación de un medicamento para la modulación del funcionamiento muscular en un vertebrado, incluyendo mamíferos, tal como un ser humano, y aves.

### **Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 presenta un diagrama que muestra la disminución en la fuerza isométrica del músculo sóleo de ratas de 4 semanas de edad durante estimulación eléctrica continua a 90 Hz.

La Fig. 2 presenta las características de contracción del músculo sóleo en tampón urémico (n=8) o solución fisiológica de Krebs Ringer (n=9) durante estimulación eléctrica continua a 40 Hz (32 mA, 1 ms, <90V).

La Fig. 3 presenta las características de contracción del músculo extensor largo de los dedos en tampón urémico (n=7) o solución fisiológica de Krebs Ringer (n=8) durante estimulación eléctrica continua a 90 Hz (32 mA, 1 ms, <90V).

La Fig. 4 presenta las características de contracción del músculo sóleo en ratas urémicas + componente de ensayo (n=10), ratas de control + placebo (n=8), ratas de control + componente de ensayo (n=4) incubado en solución fisiológica de Krebs Ringer (30 min. De incubación) y estimulado eléctricamente a 40 Hz (32 mA, 1 ms, <90V).

La Fig. 5 presenta las características de contracción del músculo extensor largo de los dedos en ratas urémicas + componente de ensayo (n=3) y ratas de control + componente de ensayo (n=2) incubado en solución de Krebs Ringer y ratas urémicas + componente de ensayo (n=3) incubado en tampón urémico (30 min.), 90 Hz, 1 ms y <90V.

**Descripción detallada de la invención***Definiciones*

La expresión "resistencia muscular a la fatiga" en este documento se entiende que significa la capacidad de grupos de músculos de realizar contracciones sub-máximas durante periodos prolongados de tiempo como se define por Zachazewski (1996, citado en Wheeler, T. Exercise Physiology 552 (1997) Review). La enumeración exacta de parámetros es difícil de definir de forma precisa ya que depende mucho de la cantidad de fuerza muscular que se esté generando, y de la evaluación individual del punto de agotamiento - por tano, se podría imaginar que un individuo que rinde a un nivel muy bajo de actividad muscular podría continuar durante algunas horas sin llegar a cansarse, mientras que otro individuo rindiendo a una actividad muscular casi máxima solamente podría continuar durante un periodo corto de tiempo. Las mediciones de resistencia muscular a la fatiga tienen poco en cuenta la fuerza que se está produciendo y se centran más en el aspecto del tiempo de actividad muscular.

La expresión "potencia muscular" en este documento se entiende que significa la potencia absoluta y la potencia relativa, independientemente del sexo siempre que se estudien músculos de tamaño idéntico. Por tanto, en términos absolutos, cuanto mayor sea el área de sección transversal de un músculo, más potente será el músculo, independientemente del sexo (Martin, L. Exercise Physiology 552 (1997) Review). Sin embargo, como los hombres tienden a tener una mayor masa muscular de tronco superior, con músculos más largos de un área de sección transversal mayor, los hombres tienden a ser más fuertes que las mujeres. Cuando la potencia se considera relativa al peso corporal o la masa corporal magra, se llama fuerza muscular relativa. Más habitualmente, la potencia se divide por la masa corporal, la masa corporal libre de grasa, el área de sección transversal muscular, el volumen de las extremidades, el contorno, y la altura. Dividiendo la potencia por estos factores, las diferencias entre hombres y mujeres se reducen significativamente o eliminan. Los investigadores han estudiado los rendimientos en las mujeres y muestran que cuando los rendimientos se expresan por unidad de peso corporal magro entonces los rendimientos en mujeres igualan o exceden los de sus equivalente masculinos. Es por esta razón por la que los rendimientos de las mujeres en natación son más cercanos a los de sus equivalentes masculinos que para cualquier otro deporte.

La expresión "fuerza muscular" en este documento se entiende que significa un componente del trabajo realizado por un músculo, calculado como TRABAJO = fuerza x distancia expresada en unidades SI (N/g de peso húmedo), donde la distancia es la medición entre el fulcro y el punto donde se ejerce la fuerza. La fuerza puede medirse fácilmente usando un transductor y expresarse en términos de tiempo para dar un índice de contracciones durante un periodo de actividad muscular sostenida. Existen estrechas correlaciones entre la curva de fuerza de un músculo activo y la RMS de un registro de electromiografía. Por tanto, no puede obtenerse ninguna medición invasiva de la actividad muscular a través de registros EMG e interpretarse en términos de capacidad muscular a través de la transformación RMS.

La expresión "modulación del funcionamiento muscular" en este documento se entiende que significa cambiar, modificar o influir de otro modo en el funcionamiento muscular en un sujeto.

La expresión "funcionamiento muscular mejorado" en este documento se entiende que significa cambios en el funcionamiento muscular, donde los cambios se comparan con un sujeto de la misma especie sin obtener tratamiento o administración de acuerdo con la invención. Los cambios se estiman como una mejora si dichos cambios son positivos para dicho mamífero. Normalmente, un funcionamiento muscular mejorado es un funcionamiento muscular aumentado.

El término "parenteral" en este documento se entiende que significa la administración no a través del tubo digestivo sino por inyección a través de algún otro. Como se usa en este documento, "composición farmacéutica" significa composición terapéuticamente eficaz de acuerdo con la invención.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz", o "cantidad eficaz", o "terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a esa cantidad que proporciona un efecto terapéutico para una afección y régimen de administración dados. Ésta es una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado en asociación con el aditivo y diluyente requeridos; es decir, un medio, o vehículo de administración. Además, pretende indicar una cantidad suficiente para reducir, aliviar y/o prevenir, un déficit clínicamente significativo en la actividad, función y respuesta del huésped. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para causar una mejora en una afección clínicamente significativa en un huésped. Como apreciarán los especialistas en la técnica, la cantidad de un compuesto puede variar dependiendo de su actividad específica. Las cantidades de dosificación adecuadas pueden contener una cantidad predeterminada de composición activa calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente requerido; es decir, vehículo, o aditivo.

Como se usa en este documento, "tratar", significa tratar para curar, lo que puede ser una cura completa o una cura parcial de un funcionamiento muscular disminuido.

Como se usa en este documento "alivio", significa una disminución de la afección o afecciones, es decir menos, o más leves, asociadas con un funcionamiento muscular disminuido.

Como se usa en este documento "prevenir", significa un bloqueo completo o parcial del desarrollo, o brote, de un funcionamiento muscular disminuido.

El término "derivado" en este documento se entiende que significa una sustancia química derivada de una sustancia madre directamente o por modificación o sustitución parcial.

- 5 El término "análogo" en este documento se entiende que significa compuestos que son estructuralmente similares a otro, pero que no son necesariamente isómeros. Los análogos tienen función o funciones similares pero difieren en la estructura o el origen evolutivo.

10 En el uso para la fabricación de medicamentos de la invención, se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del componente activo. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarla un médico o veterinario especialista en la técnica en base a las características del paciente, tales como la edad, peso, sexo, afección, complicaciones, otras enfermedades, etc., como se sabe bien en la técnica.

15 *Un medicamento para su uso en la modulación del funcionamiento muscular.* De acuerdo con la invención, se incluye un medicamento para su uso en la modulación del funcionamiento muscular en un vertebrado. El medicamento comprende administrar a dicho vertebrado en una cantidad suficiente y/o a una velocidad suficiente para posibilita un efecto deseado, AKG y adicionalmente, opcionalmente, glucosa.

20 La modulación puede ser un aumento en el funcionamiento muscular en comparación con antes del tratamiento de ese sujeto particular o en comparación con un sujeto que no obtiene el tratamiento. Cualquier modulación puede cambiar el funcionamiento muscular a partir de un nivel disminuido hacia un nivel normal o incluso mayor. La modulación también puede ser desde un nivel normal de funcionamiento muscular a un nivel por encima del funcionamiento muscular normal de esa especie particular. Lo que se considera como un funcionamiento muscular normal de esa especie particular depende de la especie per se, la edad y el sexo. Cualquier modulación que conduzca a un cambio beneficioso en el funcionamiento muscular, es decir, un cambio hacia un funcionamiento muscular normal o por encima del funcionamiento muscular normal se considera como una mejora.

25 En otra realización más, la modulación puede ser una inhibición, prevención o alivio de un funcionamiento muscular disminuido. Una inhibición puede ser una inhibición completa o parcial en un mamífero que lo necesite, tal como un ser humano. Una prevención puede ser un tratamiento profiláctico de un mamífero que lo necesite, tal como un ser humano.

30 Además, se incluye un medicamento para su uso en la inhibición, prevención o alivio de una disminución en el funcionamiento muscular en un vertebrado. El medicamento comprende AKG y, adicionalmente, opcionalmente glucosa.

En realizaciones adicionales, el vertebrado se selecciona entre el grupo que consiste en un roedor, tal como un ratón, rata, cobaya, o conejo; animales de granja, tal como una vaca, caballo, cerdo, lechón; un ave, tal como una gallina y pavo; animales o aves de granja en libertad de movimiento; y un animal de compañía, tal como un perro o un gato.

35 En otra realización más, el mamífero es un ser humano. El ser humano puede ser un paciente en necesidad de tratamiento del funcionamiento muscular disminuido, un atleta, un ser humano malnutrido, o un atleta, culturista, un astronauta, o un ser humano que lo necesite debido a cualquier afección.

40 La administración de AKG y, opcionalmente, glucosa, en el medicamento descrito, puede realizarse de diferentes modos dependiendo de la especie de vertebrado a tratar, la afección del vertebrado en necesidad de dichos medicamentos, y el síntoma específico a tratar.

*Formatos de administración.* Las formas de dosificación pueden incluir cápsulas o comprimidos, tales como comprimidos masticables o solubles, por ejemplo, efervescentes, así como formatos en polvo y otros formatos en seco conocidos para los especialistas en la técnica, tales como aglomerados, tales como microaglomerados, y gránulos.

45 La administración pretendida puede ser parenteral, rectal u oral como por ejemplo un alimento o suplemento alimenticio. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, solución de Ringer lactada o aceites fijos, compatibles con por ejemplo diferentes tipos de estrategias de inyección tales como subcutánea, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intramedular, intraesternal, intravenosa etc.

50 En otra realización más, la administración puede pretenderse mediante diálisis.

El alimento y el suplemento alimenticio también pueden emulsionarse. El ingrediente terapéutico activo después puede mezclarse con excipientes, que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol, o similares y combinaciones de los mismos. Además, si se desea, la composición puede contener cantidades minoritarias de

sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, que potencian la eficacia del ingrediente activo.

Pueden suministrarse diferentes formatos para la administración parenteral, tales como líquidos o formulaciones liofilizadas o secadas de otro modo. Pueden incluir diluyentes de diversos tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato), de diverso pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween20, Tween80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), anti-oxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico), conservantes (por ejemplo, Thimerosal, alcohol bencílico, parabenos), sustancias formadoras de volumen o modificadores de tonicidad (por ejemplo, lactosa, manitol), unión covalente de polímeros tales como polietilenglicol a la composición, formación de complejos con iones metálicos, o incorporación del material en o sobre preparaciones particuladas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc., o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vehículos unilamelares o multilamelares, cuerpos eritrocíticos, o esferoplastos.

*Una bebida.* En una realización, el medicamento está en forma de una bebida, o una composición seca de la misma, de acuerdo con la invención.

La bebida comprende una cantidad eficaz de glutamina, derivados o metabolitos de glutamina, análogos de glutamina, o una sal inocua soluble en agua de los mismos seleccionados entre AKG, sales mono- y divalentes de AKG y ornitina-AKG, o mezclas de los mismos, junto con un vehículo soluble en agua nutricionalmente aceptable, tal como minerales, vitaminas, carbohidratos, grasas y proteínas. Todos estos componentes se suministran en una forma seca si la bebida se proporciona en una forma seca. Una bebida proporcionada lista para su consumo comprende adicionalmente agua. La solución de bebida final también puede tener una tonicidad y acidez controladas, por ejemplo en forma de una solución tamponada de acuerdo con las sugerencias generales en el párrafo anterior.

El pH está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2-5, y en particularmente aproximadamente 2-4, para evitar el crecimiento bacteriano y fúngico. También puede usarse una bebida esterilizada, con un pH de aproximadamente 6-8.

La bebida puede suministrarse sola o en combinación con una o más composiciones terapéuticamente eficaces.

*Una solución de diálisis. Uso de una composición que comprende AKG y, opcionalmente, glucosa.* De acuerdo con la invención, se incluye un uso de una composición que comprende AKG y, opcionalmente, glucosa.

Un uso es para la fabricación de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento del funcionamiento muscular disminuido en un vertebrado, incluyendo un ser humano.

Un uso adicional es para la fabricación de un medicamento para la modulación del funcionamiento muscular de un vertebrado, incluyendo un mamífero, tal como un ser humano, y un ave.

En una realización adicional de lo anterior el medicamento es una composición farmacéutica. Esta composición farmacéutica puede estar junto con un vehículo y/o aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o vehículos útiles en los usos descritos en la presente invención.

Además, como se usa en este documento, los "vehículos farmacéuticamente aceptables" son bien conocidos para los especialistas en la técnica y pueden incluir, aunque sin limitación, tampón fosfato 0,01-0,05 M o solución salina al 0,8%. Además, dichos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, incluyendo solución salina y medio tamponado. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, solución de Ringer lactada o aceites fijos. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, gases inertes y similares.

Una realización adicional incluye usos en los que la composición es una composición oral.

Una realización adicional incluye usos en los que la composición es una composición parenteral.

Una realización adicional incluye el uso de AKG y, opcionalmente, glucosa en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se dan ejemplos de cantidades terapéuticas para administración oral, administración parenteral, tal como inyección, y diálisis en el párrafo *Dosis de la composición administrada o composición farmacéutica*.

Una composición de AKG fabricada, que puede ser una composición farmacéutica o un alimento o suplemento alimenticio puede comprender, opcionalmente, un vehículo y/o una cantidad de un segundo ingrediente activo o adicional que afecte a la resistencia muscular.

El efecto mencionado anteriormente puede contribuir al funcionamiento muscular aumentado.

*Dosis de la composición administrada o composición farmacéutica.* El medicamento de AKG puede ser para administración en diferentes dosis dependiendo de la vía de administración usada.

5 En una realización de los medicamentos mencionados anteriormente, el medicamento de AKG es para administración en una cantidad de 5-40 mg/kg de peso corporal, es decir 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 mg/kg de peso corporal. Esta cantidad de AKG es adecuada cuando el medicamento tiene que administrarse por vía oral.

En una realización adicional, el medicamento de AKG tiene que administrarse en una cantidad de 0,1-0,4 mg/kg de peso corporal, es decir 0,1, 0,2, 0,3, ó 0,4 mg/kg de peso corporal. Esta cantidad de AKG es adecuada cuando el AKG tiene que administrarse por vía parenteral.

10 En una realización adicional más, el AKG tiene que administrarse en una cantidad de 1 - 1000 mg/kg de peso corporal.

En realizaciones adicionales, la glucosa opcional tiene que administrarse en una cantidad de 0,1-5 mM, es decir 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 mM.

En una realización, el medicamento comprende AKG en una cantidad de 0,1-0,4 mg/kg de peso corporal y glucosa en una cantidad de 0,1-5 mM. Dicho medicamento es adecuado para administración parenteral.

15 En una realización adicional, el medicamento comprende AKG en una cantidad de 5-40 mg/kg de peso corporal y glucosa en una cantidad de 0,1-5 mM. Dicho medicamento es adecuado para administración oral.

En una realización adicional más, el medicamento comprende AKG en una cantidad de 1-1000 mg/kg de peso corporal y glucosa en una cantidad de 0,1-5 mM. Dicho medicamento es adecuado para diálisis.

20 *Dianas de administración.* Como se ha revelado anteriormente, la presente invención se refiere a medicamentos y composiciones para su uso en el tratamiento, alivio o prevención de cualquier afección asociada con el funcionamiento muscular disminuido en un vertebrado, tal como un mamífero, incluyendo un ser humano, o aves. Las afecciones que están asociadas con el funcionamiento muscular disminuido en seres humanos son pacientes renales, tales como pacientes de hemodiálisis, pacientes peritoneales, pacientes de pre-diálisis, y pacientes con trasplante; pacientes de osteoporosis; ancianos, tales como de 70 años y más, bebés lesionados/operados/postrados en cama, tales como bebés muy prematuros, SGA (pequeños para la etapa gestacional); atletas, tales como ciclistas, levantadores de peso; personal de vuelos espaciales, tales como astronautas en el espacio y/o después del espacio.

25 *En aves.* Como puede apreciar fácilmente un especialista en la técnica, los medicamentos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente adecuados para su administración a cualquier vertebrado, tal como un ave o mamífero que lo necesite, por ejemplo, un ser humano. Un vertebrado incluye, aunque sin limitación, un pavo, gallina o pollo y otros pollos tiernos y animales en libertad de movimiento, o un mamífero incluyendo, aunque sin limitación, animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja tales como, aunque sin limitación, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos, y porcinos, animales salvajes, estén en la naturaleza o en un jardín zoológico, animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, 35 ovejas, cerdos, perros, gatos, etc.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

40 Es bien sabido que la resistencia muscular puede verse afectada por la concentración de canales de Na y bombas de Na,K. De hecho, los cambios en la concentración de los canales o las bombas y/o las propiedades de abertura/bombeo con la edad, enfermedades o administración de fármacos pueden afectar al rendimiento contráctil de los músculos de forma bastante drástica y a menudo de forma reversible. La siguiente figura muestra los efectos de la administración de T3 que induce una rápida regulación positiva de los canales de Na precedida por una regulación positiva de las bombas de Na,K - obsérvese la rápida tasa de fatiga asociada con una mayor afluencia de Na y una inadecuada capacidad de bombeo de Na,K en estos músculos (Harrison y Clausen, 1998).

45 El Ejemplo se ilustra en la fig. 1, que presenta el transcurso del tiempo de disminución en la fuerza isométrica en el músculo sóleo de ratas de 4 semanas de edad de control (○) y tratadas 48-h con 3,5,3'-triyodotironina (T3) (●) durante estimulación eléctrica continua a 90 Hz, aplicada hasta que se perdió ~80% de la fuerza máxima. T3 se administró por vía subcutánea (día 1: 0,4 µg/g de peso corporal/día; día 2: 0,2 µg/g de peso corporal/día) mientras que los controles se inyectaron de forma simulada con un volumen igual del disolvente. La resistencia, definida como el tiempo necesario para que el pico de fuerza isométrica disminuya en un 75%, se midió leyendo el punto de corte de la línea discontinua con la curva que muestra la disminución de la fuerza lejos del eje x. Las curvas de disminución de la fuerza para el músculo sóleo de las ratas de control y tratadas 48-h con T3 pueden ajustarse por ecuaciones exponenciales sencillas:  $y = \exp(0,42x + 4,51)$ ,  $r = 0,98$ , e  $y = \exp(0,60x + 4,52)$ ,  $r = 0,99$ , respectivamente. Cada punto representa la media ± ET (líneas verticales) de observaciones en 8-18 músculos. \* P < 50 0,001; P < 0,01; P < 0,05 en comparación con la media de los controles (ensayo t para muestras independientes).

*Mantenimiento de los animales*

Los animales se mantuvieron en una cámara termostáticamente controlada, que contenía el equipo para medir la fuerza contráctil en músculo esquelético de rata aislado, es decir, un ordenador, un transductor analógico-digital, un amplificador, un amplificador diferencial, un estimulador, oxígeno al 5% y dióxido de carbono al 5%.

- 5 La cámara termostáticamente controlada, mantenida a 30°C, contenía un difusor de vidrio para una oxigenación eficaz del tampón, un bloque de montaje/estimulación con 2 alfileres para fijar parte del peroné en su sitio y 2 electrodos de estimulación de plata.

*Resultados*

*Cambios en el funcionamiento muscular*

- 10 Las mediciones anteriores se registraron y los resultados se dan en la fig. 1. Los resultados muestran que la administración de AKG a ratas urémicas da un mejor perfil de resistencia para el músculo sóleo de contracción lenta en comparación con un músculo idéntico de una rata de operación simulada de control a la que se está administrando un placebo (Krebs Ringer) (EFECTO AKG).

- 15 De hecho, un músculo sóleo de una rata urémica a la que se ha administrado AKG y se ha incubado en Krebs Ringer funciona de forma similar a un músculo sóleo de una rata de operación simulada de control a la que se ha administrado un placebo y se ha incubado en las mismas condiciones.

En ratas de control, la administración de AKG en comparación con un placebo mejora la resistencia de los músculos sóleo incubados en Krebs Ringer (fig. 1) (EFECTO AKG).

- 20 La administración de AKG a ratas urémicas (Krebs Ringer) da un mejor perfil de resistencia para el músculo sóleo de contracción lenta en comparación con un músculo idéntico de una rata urémica a la que se ha administrado AKG (tampón urémico) (EFECTO TAMPÓN).

La administración de AKG a ratas urémicas (Krebs Ringer) da un mejor perfil de resistencia para el músculo extensor largo de los dedos (ELD) de contracción rápida en comparación con un músculo idéntico de una rata urémica a la que se ha administrado AKG pero se ha incubado en tampón urémico (EFECTO TAMPÓN).

- 25 Los músculos ELD parecen no verse afectados relativamente por un periodo de incubación en un tampón urémico (n=2).

**INTERPRETACIÓN**

Parece que la administración de AKG tiene un efecto beneficioso sobre el funcionamiento muscular en términos de la resistencia durante la contracción sostenida.

- 30 La composición tamponante en la que se incuba el músculo tiene un efecto sobre la función muscular que es independiente de AKG.

**Ejemplo 2**

- 35 En pacientes urémicos que padecen de fallo renal crónico existe un agotamiento muscular excesivo que afecta no solamente a su vida profesional sino también a la ociosa. Además, estos pacientes padecen atrofia muscular de fibras predominantemente de tipo II (contracción rápida). Se sabe que la anemia es un problema en estos pacientes pero esto no puede justificar la pérdida de fibras musculares o la debilidad muscular, asimismo los datos sugieren que los factores metabólicos locales no están afectados (concentraciones de ATP y creatina fosfato normales en reposo en ratas urémicas) y que no existe anormalidad mitocondrial.

- 40 Una diferencia que existe, sin embargo, es la de resistencia a la insulina en pacientes con fallo renal crónico. Esta afección se mejora parcialmente por hemodiálisis pero es independiente del hiperparatiroidismo que influye solamente en la secreción de insulina. En dichos pacientes, el transporte basal de glucosa es normal como lo es la cantidad de transportadores sensibles a insulina. Parece que el flujo sanguíneo muscular se reduce en estos pacientes, sin embargo, y esto tendrá un impacto sobre la liberación y captación de glucosa por parte de las fibras musculares.

- 45 En vista de lo anterior, parece claro que se está tratando con dos aspectos diferentes - el primero es una cuestión de suministro de energía ya que la resistencia a la insulina reducirá la glucosa disponible para las capas profundas de músculo del cuerpo. Aquí se puede anticipar que el AKG suministrará directamente a las fibras musculares un componente de energía que se adapta en el ciclo TCA antes de una etapa productora de energía clave. Esta hipótesis se adapta bien a la respuesta que se ha observado para ratas de control alimentadas con AKG en comparación con ratas de control a las que se ha dado placebo. El segundo aspecto es una cuestión del medio de lavado ya que un tampón urémico induce una pérdida de fuerza (resistencia) que puede revertirse tras incubación en una solución de Krebs Ringer. De hecho, la incubación de músculos urémicos en una solución de Krebs Ringer



puede restaurar un gran reparto de la resistencia perdida que se ha registrado; en otras palabras, se impone una forma de tratamiento de diálisis y se observa una recuperación similar de la función muscular a la hallada con sujetos humanos post-diálisis frente a pre-diálisis.

5 En vista del segundo aspecto, ahora parece cierto a partir de estudios de músculos aislados que la pérdida de resistencia está relacionada con el tampón, es decir, tiene algo que ver con la acumulación de compuestos, iones etc. que surgen del fallo renal. Se sabe que los iones K pueden afectar y de hecho lo hacen, a las membranas musculares, como lo hacen los iones Ca, de modo que en el caso de esta investigación se ha elegido omitir estos de la composición del tampón urémico. En contraste, se elevaron las concentraciones de bicarbonato, urea y fosfato en comparación con la solución de Krebs Ringer. Se sabe que las membranas se excitan a través del funcionamiento de la bomba de Na,K y la acumulación de fosfato solo es inhibidora para el bombeo normal de Na,K conduciendo de este modo a una pérdida de la excitabilidad y por tanto a una pérdida más rápida de la fuerza (resistencia) que la observada para músculos aislados de ratas de control. La acumulación de fosfato conduce a una excitabilidad alterada de las fibras musculares, que afecta a las más dependientes de las bombas (es decir, las fibras rápidas) inicialmente y que provoca un daño/atrofia de las fibras durante un periodo de tiempo.

15 *Resultados*

1. La resistencia a la insulina como resultado del flujo sanguíneo muscular reducido tendrá impacto sobre pacientes con diabetes tipo I y II, hipertensión arterial o fallo renal de forma similar -aquí puede usarse AKG como medio para recargar la energía, específicamente en músculo, que es más difundible que la glucosa (que necesita transportador) en oposición a un sistema de intercambio acoplado a iones y quizá como medio para aumentar la capa capilar para músculos grandes.

2. El AKG, que ha demostrado reducir los niveles de fosfato en plasma, aliviará el efecto del fosfato sobre las membranas de las fibras musculares (y otras células) y debe retardar, sino detener, el progreso de la uremia.

3. La administración de AKG a personas deportistas aumentará su rendimiento de resistencia en un periodo de unos pocos días a semanas de un modo natural y no adictivo.

25 La Fig. 2 presenta un diagrama para un grupo de control del músculo sóleo (Krebs Ringer) - curva I, y para un grupo de control del músculo sóleo (tampón urémico) - curva II, que muestra efectos mínimos del tampón urémico sobre la resistencia muscular en el músculo sóleo de contracción lenta - obsérvese que los primeros signos de fatiga empiezan a mostrarse después de un tiempo considerable (30-40 segundos) con estimulación continua. Este hallazgo apoya los datos publicados de pacientes en los que los músculos lentos están menos afectados durante el fallo renal crónico en comparación con los músculos rápidos.

30 La Fig. 3 presenta los rápidos efectos del tampón urémico sobre la resistencia muscular en el músculo extensor largo de los dedos de contracción rápida para un grupo de control del músculo extensor largo de los dedos (Krebs Ringer) - curva I, y - para un grupo de control del músculo extensor largo de los dedos (tampón urémico) - curva II. Obsérvese que los primeros signos de fatiga empiezan a mostrarse después de solamente 2-4 segundos de estimulación continua.

35 La Fig. 4 presenta los efectos considerables de la administración de AKG a músculos sóleos de control en términos de resistencia mejorada - curva I; refiriéndose la curva I a ratas urémicas + componente de ensayo, la curva II a ratas de control + placebo, la curva III a ratas urémicas + componente de ensayo. Obsérvese que las ratas urémicas a las que se ha administrado AKG muestran una resistencia similar a ligeramente mejorada en comparación con músculos de ratas de control a las que se ha dado un placebo.

40 La Fig. 5 presenta los efectos de AKG sobre la resistencia del músculo extensor largo de los dedos para ratas urémicas en comparación con ratas urémicas tratadas con placebo y de control; refiriéndose la curva I a ratas urémicas + componente de ensayo (Krebs Buffer), la curva II a ratas urémicas + componente de ensayo (tampón urémico), la curva III a ratas de control + componente de ensayo. Obsérvese el rendimiento mejorado de las ratas urémicas a las que se ha administrado AKG frente a las ratas urémicas a las que se ha administrado placebo.

45 *Conclusiones*

- 1) El AKG es una preparación oral que mejora la función muscular en un periodo de 21 días o menos.
- 2) El AKG dado por vía oral tiene un efecto específico de músculo y/o fibra sobre el rendimiento contráctil que es claramente diferente entre músculos de contracción rápida y lenta.
- 3) El AKG actúa reduciendo la fatiga "periférica" que sucede cuando los músculos se contraen durante un periodo sostenido de tiempo a su frecuencia de trabajo normal.
- 4) Fuerza isométrica máxima (N): el tratamiento oral con AKG (21 días o menos) mejora la fuerza generada en músculos de contracción rápida en un 28% en comparación con controles no tratados y en un 12% en músculos de contracción lenta.

5) Índice de generación de fuerza: el tratamiento oral con AKG (21 días o menos) ralentiza el índice de generación de fuerza en un 8,5% en músculos de contracción rápida y en un 130% en músculos de contracción lenta.

Modo de acción de AKG:

5 El AKG actúa sobre el rendimiento contráctil muscular a varios niveles; mejora la resistencia a la fatiga, mejora la fuerza, y ralentiza el índice de generación de fuerza.

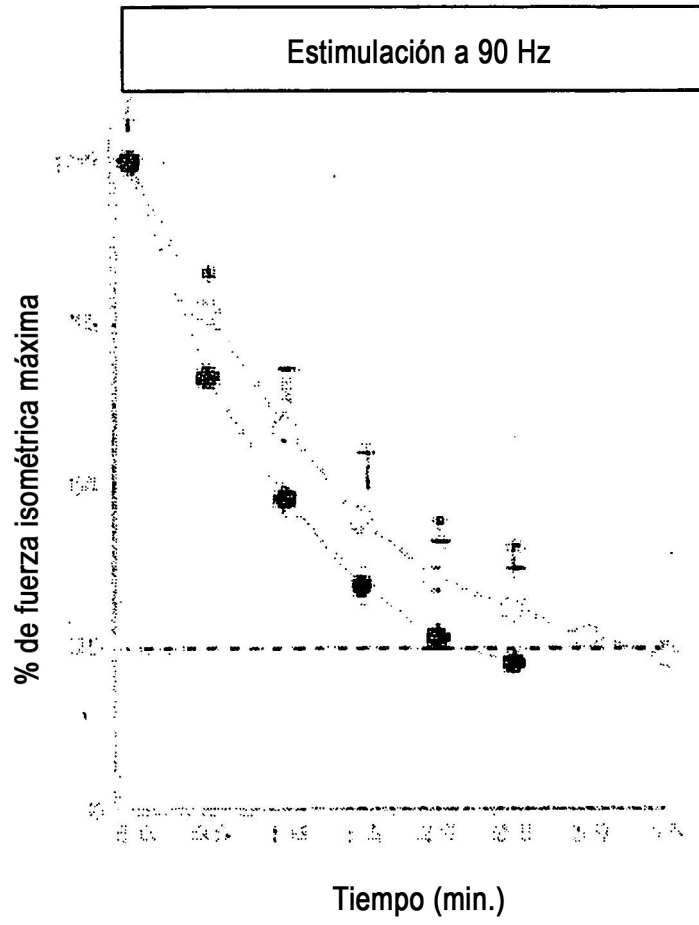
10 o Potencial de membrana: un modo obvio de explicar la resistencia mejorada a la fatiga es un en el que AKG aumenta la cantidad de  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPasas unidas a membrana activas. Dichas unidades son responsables de mantener el potencial de reposo de la membrana y, por tanto, la excitabilidad de las fibras. En experimentos en los que la actividad de la bomba está aumentada o inhibida, la resistencia a la fatiga está marcadamente mejorada o alterada, respectivamente.

15 o Masa muscular aumentada: un aumento en el tamaño de las fibras y la cantidad de unidades contráctiles por fibra mejoraría enormemente la fuerza isométrica de los músculos. A este respecto, se puede prever que el AKG tenga un efecto anabólico sobre la hipertrofia muscular. Como alternativa, se puede sugerir que el AKG afecta al reciclaje cruzado de modo que se obtiene una producción de fuerza mejorada. Se sabe, por ejemplo, que un cambio en la fosforilación de RLC puede afectar no solamente a la fuerza generada sino también al índice de generación de fuerza de un modo específico de músculo.

20 o Cambios de tipo de fibra: como alternativa, puede predecirse un cambio en el tipo de fibras con tratamiento con AKG. De hecho, el tiempo de crecimiento más lento para ambos músculos estaría sostenido por un aumento en la composición MHC tipo I de fibras o de hecho por un cambio en las isoformas  $\text{Ca}^{++}$ -ATPasa hacia aquellas de las fibras de contracción lenta. Una liberación más lenta de  $\text{Ca}^{++}$  es por ejemplo la causa del crecimiento más lento hasta la fuerza máxima.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Medicamento que comprende alfa-cetoglutarato (AKG) o una sal del mismo seleccionada entre una sal metálica mono- o divalente de AKG y ornitina-AKG, para su uso en la prevención, alivio o tratamiento del funcionamiento muscular limitado en un sujeto.
- 5 2.- El medicamento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto se selecciona entre el grupo que consiste en: un roedor, tal como un ratón, una rata, una cobaya o un conejo; animales de granja, tales como una vaca, un caballo, un cerdo, un lechón; un ave, tal como una gallina y un pavo; animales o aves de granja en libertad de movimiento; un animal de compañía, tal como un perro o un gato; y un ser humano.
- 10 3.- El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento es una composición farmacéutica que comprende vehículos y/o aditivos farmacéuticamente aceptables además del ingrediente o ingredientes activos de acuerdo con la reivindicación 1.
- 4.- El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento es una composición oral, una composición parenteral o una composición para su administración mediante diálisis.
- 15 5.- El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento es para administrarse por vía oral a 5-40 mg/kg de peso corporal/día.
- 6.- El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento es para administrarse por vía parenteral a 0,1-0,4 mg/kg de peso corporal/día.
- 7.- El medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el medicamento es para administrarse mediante diálisis a 1-1000 mg/kg de peso corporal/día.
- 20 8.- El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento comprende adicionalmente glucosa en una cantidad de 0,1-5 mM.
- 9.- El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento es para su uso en el tratamiento del agotamiento muscular, tal como en pacientes urémicos, tal como en pacientes urémicos que padecen fallo renal crónico.
- 25 10.- El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento es para su uso en el tratamiento de la atrofia muscular, tal como en pacientes urémicos, tal como en pacientes urémicos que padecen fallo renal crónico.
- 30 11.- El medicamento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento es para su uso en el tratamiento de un sujeto seleccionado entre: un paciente renal, tal como un paciente de hemodiálisis, un paciente peritoneal, un paciente pre-diálisis, y un paciente con un trasplante; un paciente con osteoporosis; un paciente anciano tal como de 70 años y más; un bebé lesionado/operado/postrado en cama, tal como un bebé muy prematuro o un bebé pequeño para la etapa gestacional; un atleta, tal como un ciclista o un levantador de peso; un astronauta en el espacio o después del espacio.
- 35 12.- Uso of alfa-cetoglutarato (AKG) o una sal del mismo seleccionada entre una sal metálica mono- o divalente de AKG y ornitina-AKG, para la fabricación de un medicamento para la prevención, alivio o tratamiento del funcionamiento muscular disminuido en un sujeto.



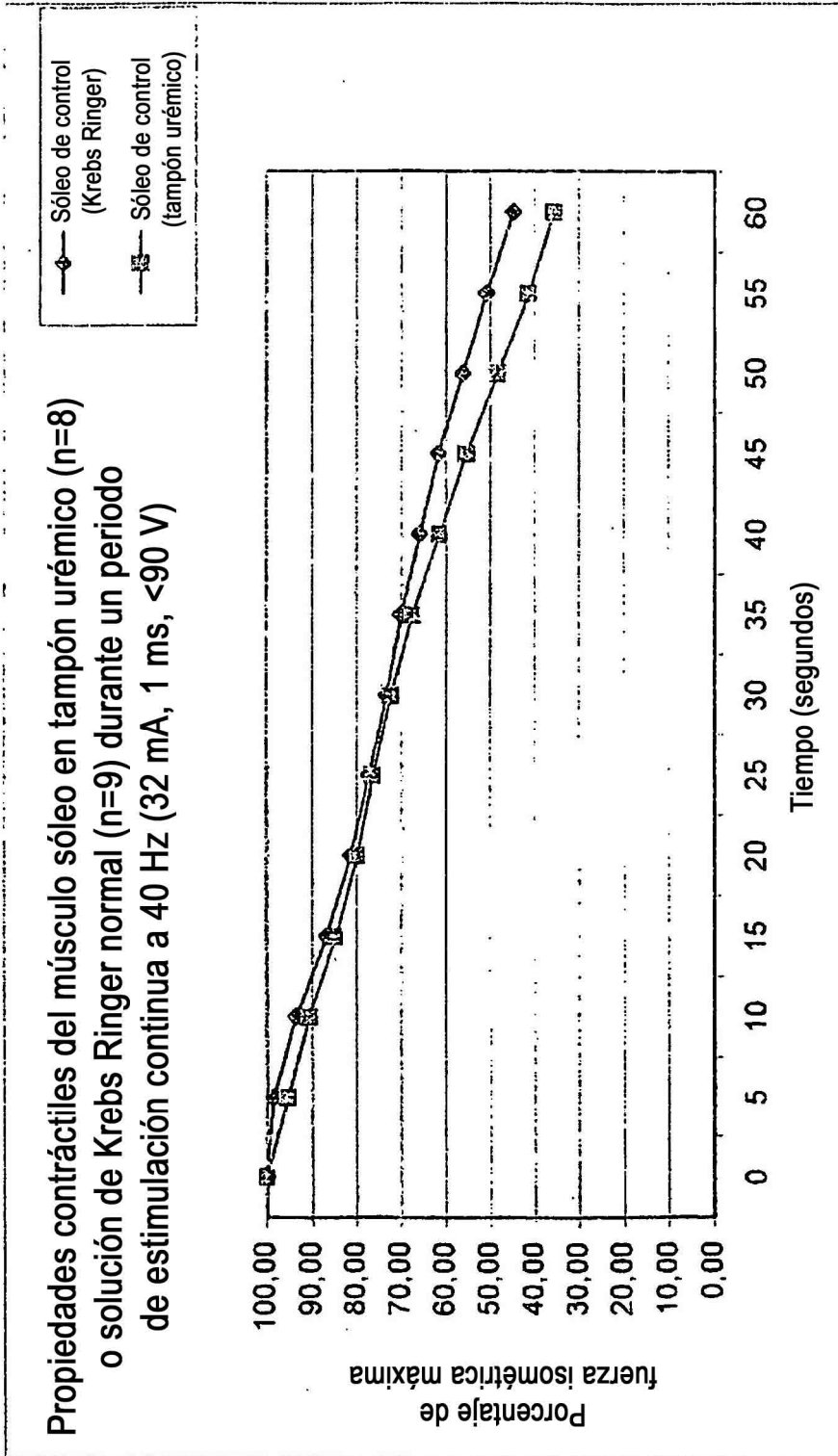


Figura 2

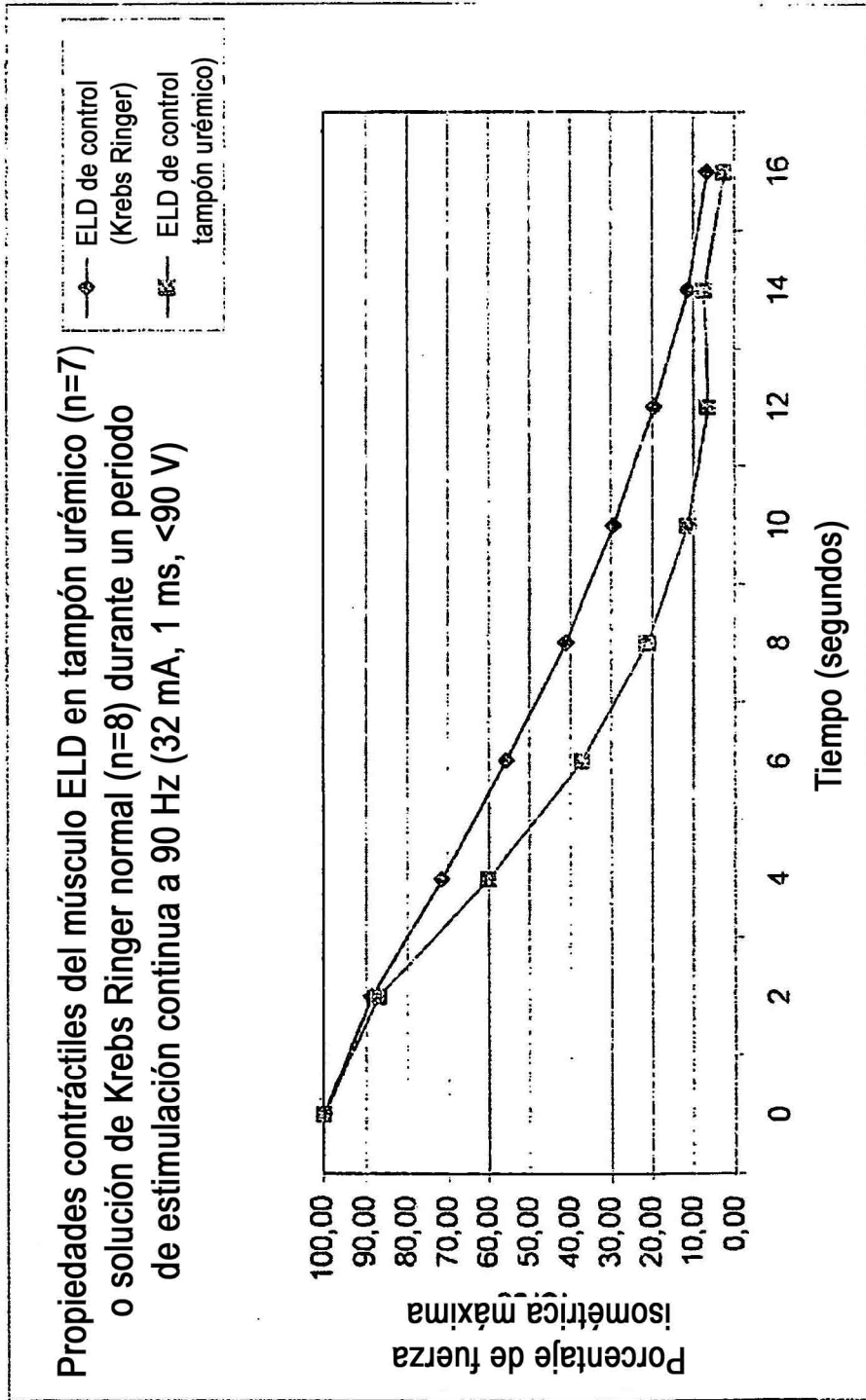


Figura 3

Propiedades contráctiles del músculo sóleo para ratas urémicas + compuesto de ensayo (n=10), ratas de control + placebo (n=8) y ratas de control + compuesto de ensayo (n=4) incubado en Krebs Ringer (30 min. de incubación) y estimulado a 40 Hz (32 mA, 1 ms, <90 V)

●--- Ratas urémicas + compuesto de ensayo  
 ■--- Ratas de control + placebo  
 ○--- Ratas de control + compuesto de ensayo

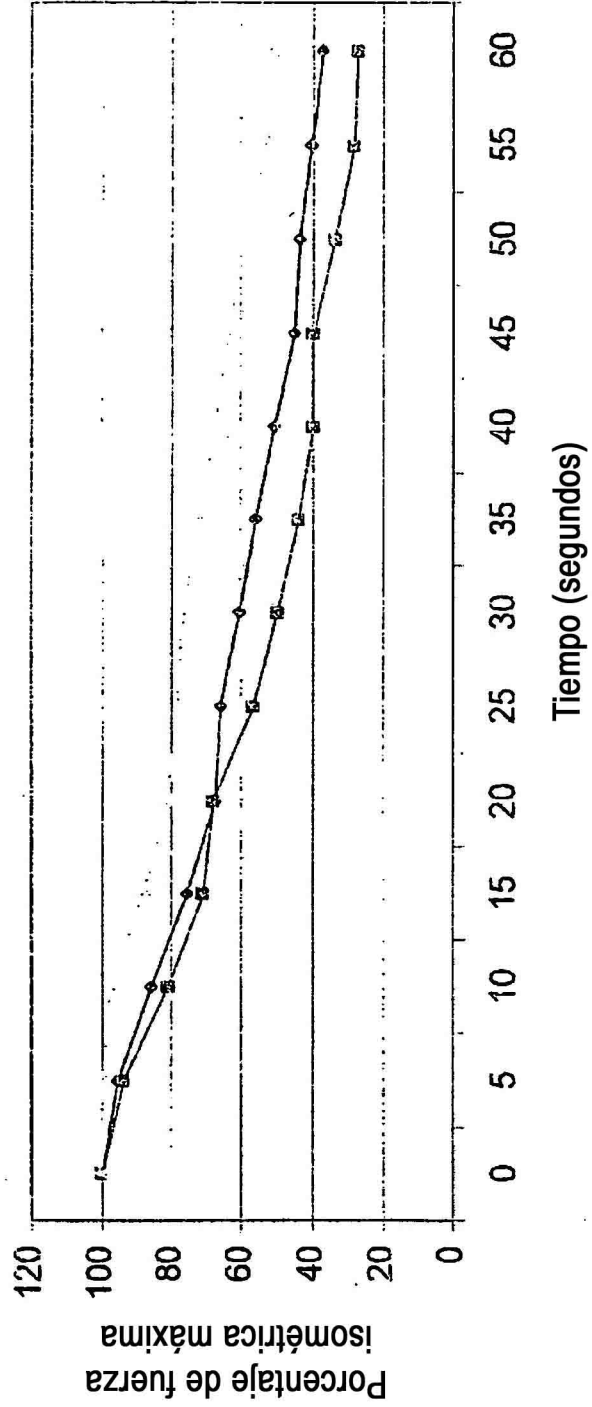


Figura 4

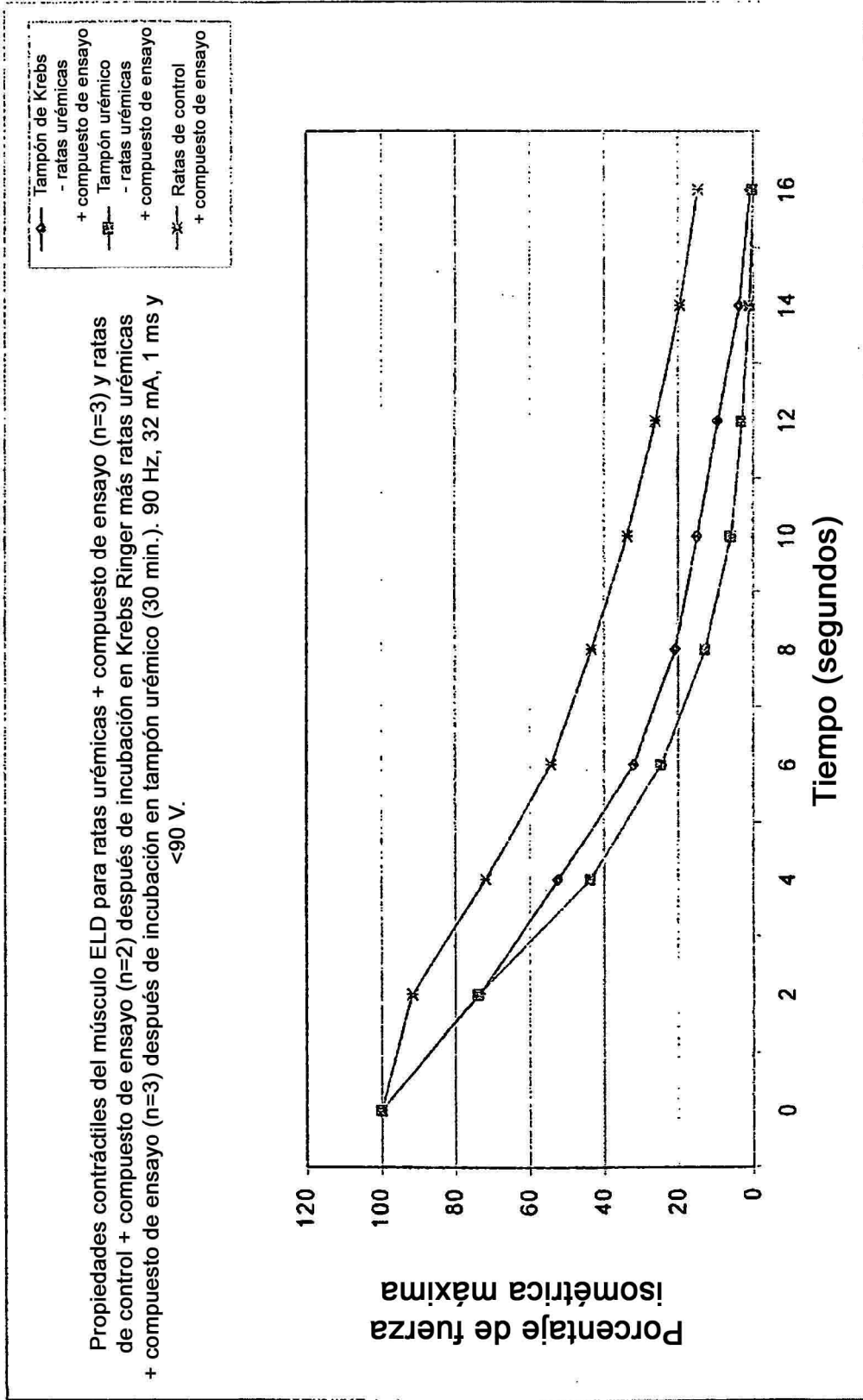


Figura 5