

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 260**

51 Int. Cl.:
A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99928759 .2**
- 96 Fecha de presentación: **17.06.1999**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1087779**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2001**

54 Título: **COMPOSICIONES PARA AUMENTAR LA ENERGÍA IN VIVO.**

30 Prioridad:
19.06.1998 US 90001 P
12.04.1999 US 290789

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.02.2012

73 Titular/es:
BIOENERGY INC.
13840 JOHNSON STREET, NORTHEAST
HAM LAKE, MN 55304, US

72 Inventor/es:
ST. CYR, John y
JOHNSON, Clarence, A.

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 374 260 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 para aumentar la energía *in vivo*

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la fabricación de una composición para aumentar la energía disponible para mamíferos que gastan altos niveles de energía. Tales mamíferos incluyen seres humanos que realizan actividad física pesada tales como atletas u obreros, y seres humanos que desean aumentar sus niveles de energía. Otros mamíferos tales como perros y gatos también se incluyen en el presente método. La administración de las composiciones de la invención proporciona un aumento de los niveles de ATP en sangre e intracelular, prolonga el tiempo y la intensidad a la cual un mamífero puede realizar ejercicios, y aumenta la tasa de utilización de oxígeno por el sujeto que realiza ejercicio. Mamíferos que no realizan ejercicio y los que gastan un nivel de energía superior al normal durante la recuperación de agresiones físicas tales como traumatismos, quemaduras y septicemia también se benefician de la administración de las composiciones de la invención.

Antecedentes de la invención

Es bien sabido que la moneda energética de la célula es el adenosina trifosfato (ATP). Durante el anabolismo, la energía derivada del metabolismo de nutrientes se transfiere a enlaces de fosfato de alta energía del ATP. La energía en estos enlaces se gasta durante la fase de consumo energético. Un gasto importante y "costoso", en el que el ATP realiza un ciclo rápidamente, es el que se requiere para la contracción muscular.

Las etapas de acumulación de energía se producen dentro de la célula muscular durante dos procesos básicos. La fosforilación oxidativa repone el ATP mediante la degradación de glucosa, ácidos grasos circulantes, y triglicéridos y glucógeno intramusculares. La fosforilación anaerobia proporciona ATP a partir de creatina fosfato, glucosa circulante y glucógeno intramuscular por medio de reacciones de cinasas tales como la reacción de miocinasas.

La patente número US-A-5714515 describe la administración de composiciones que contienen piruvato, un producto intermedio de la degradación de glucosa, para potenciar la recuperación de traumatismo quirúrgico o accidental, choque, agotamiento debido a esfuerzo físico prolongado y otras indicaciones. La patente número US-A-5709971 da a conocer la administración de otros metabolitos de glucosa, concretamente gliceraldehído-3-fosfato, fosfoenolpiruvato y 3-fosfoglicerato, en combinación con nicotinadeninucleótido, coenzima A y acetil-coenzima A.

Un enfoque diferente para aumentar los sustratos disponibles para la producción de ATP que se ha empleado es la administración del aminoácido L-carnitina, que se cree que potencia el transporte y la absorción de ácidos grasos al interior de la mitocondria, el sitio de la fosforilación oxidativa. La patente n.º US-A-4968719 da a conocer el uso de L-carnitina para el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas.

Independientemente de si los enlaces de fosfato de alta energía del ATP se generan de manera oxidativa o anaerobia, e independientemente de los sustratos usados para su generación, el ATP no puede sintetizarse a menos que los precursores de la propia molécula de ATP estén disponibles. La resíntesis de la molécula de ATP puede producirse mediante las rutas de recuperación o *de novo*.

En la síntesis del ATP por medio de la ruta de recuperación de nucleótidos, los precursores de nucleótidos que pueden estar presentes en el tejido se convierten en AMP y se fosforilan adicionalmente para dar ATP. La adenosina se fosforila directamente para dar AMP, mientras que la xantina e inosina se ribosilan en primer lugar mediante 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) y entonces se convierten en AMP. La ribosa se encuentra en la dieta normal sólo en cantidades muy pequeñas, y se sintetiza dentro del cuerpo mediante la ruta de pentosa fosfato. En la ruta sintética *de novo*, la ribosa se fosforila para dar PRPP, y se condensa con adenina para formar el producto intermedio adenosina monofosfato (AMP). El AMP se fosforila adicionalmente por medio de enlaces de alta energía para formar adenosina difosfato (ADP) y ATP.

La síntesis mediante la ruta *de novo* es lenta. Normalmente, la síntesis de AMP se cree que se produce principalmente mediante la ruta de recuperación, sin embargo, tras anoxia o isquemia, se aumenta la actividad de la ruta *de novo*.

Durante el consumo de energía, el ATP pierde un enlace de alta energía para formar el ADP, que puede hidrolizarse para dar AMP. El AMP y sus metabolitos adenina, hipoxantina e inosina pueden difundir libremente de la célula muscular y pueden no estar disponibles para la resíntesis a ATP por medio de la ruta de recuperación.

En la patente n.º US-A-4719201, se da a conocer que cuando se hidroliza el ATP para dar AMP en el músculo cardíaco durante la isquemia, se metaboliza adicionalmente el AMP para dar adenosina, inosina e hipoxantina, que se pierden de la célula tras reperusión. En ausencia de AMP, la refosforilación para dar ADP y ATP no puede tener lugar. Puesto que los precursores se eliminaron de la célula, la ruta de recuperación de nucleótidos no está

disponible para reponer los niveles de ATP. Se da a conocer que cuando se administra ribosa por medio de perfusión intravenosa en un corazón que se recupera de la isquemia, se potencia la recuperación de los niveles de ATP.

5 Pliml, en la patente n.º DE-A-4228215, encontró que la ribosa oral era eficaz en el tratamiento de insuficiencia cardiaca y choque hipovolémico en seres humanos.

10 Gross *et al.* y Zoner *et al.* mostraron la ventaja de la administración de pentosas tales como ribosa o xilitol para prevenir el dolor y el agarrotamiento del músculo esquelético en pacientes que padecen la enfermedad genética autosómica recesiva deficiencia de mioadenilato desaminasa (MAD) (Klinische Wochenschrift 69: 151-155, 1991 y Klinische Wochenschrift 64: 1281-1290, 1986). Esta enfermedad se caracteriza por hipotonía muscular permanente, excesiva debilidad muscular, fatiga, dolor, ardor, agarrotamiento y calambres. Estos síntomas se considera que son consecuencias de la interrupción del ciclo de ATP. La desfosforilación del ATP se inhibe por la acumulación de AMP, dando como resultado menos energía disponible para efectuar la contracción y relajación muscular. Sin embargo, 15 aún cuando los síntomas de pacientes con deficiencia de MAD se veían aliviados mediante la administración de ribosa, los niveles intracelulares de nucleótidos de adenina permanecían anómalamente altos y voluntarios normales no experimentaron efectos beneficiosos de la administración de ribosa. (Gross, Reiter y Zöllner, Klinische Wochenschrift, 67: 1205-1213, 1989). De manera similar, D.R. Wagner *et al.*, Annals of Nutrition and Metabolism, 1981, 35(5) 297-302 observaron los efectos de la ribosa oral sobre los pacientes con deficiencia de AMP 20 desaminasa (deficiencia de MAD). Se administraron tres gramos de ribosa a los sujetos por vía oral cada 10 minutos comenzando 1 hora antes del ejercicio hasta el final del periodo de ejercicio. Se encontró que la administración de ribosa no aumentó la capacidad de realizar ejercicio en los tres pacientes.

25 Tullson *et al.* (Am. J. Physiol., 261 (Cell Physiol. 30) C343-347, 1991) citan referencias que muestran que el ejercicio de intensidad alta aumenta la degradación y posterior pérdida de AMP del músculo aislado. Dan a conocer adicionalmente que añadir ribosa al perfundido en una preparación de cuarto posterior de rata aumenta la síntesis *de novo* de AMP en músculo sedentario, pero no elimina la disminución de la síntesis *de novo* observada en el músculo en contracción. K. Schultis *et al.*, Med Ernaehr. (1970), 11(3) 59-63 estudiaron los efectos de la administración de diversos hidratos de carbono incluyendo fructosa, sorbitol, ribosa, xilitol y glicerina a pacientes 30 sometidos a estrés, por ejemplo debido a anestesia y la consiguiente reducción del metabolismo de la glucosa y concluyeron que el xilitol tenía un efecto particularmente favorable.

35 Carniglia, *et al.*, patente estadounidense n.º 4.871.718, dan a conocer que cuando se administraba por vía oral una mezcla compleja que comprendía aminoácidos, metabolitos, electrolitos y ribosa o un precursor de ribosa como complemento dietético a caballos de carrera, resultaba un aumento en los niveles de ATP intracelular y en el rendimiento físico. Sin embargo, la evaluación del rendimiento fue anecdótica, basándose en la historia de rendimiento del sujeto.

40 El documento EP-A-0312249 da a conocer una composición farmacéutica para administración oral en la que el sabor de altas concentraciones de iones magnesio y calcio se enmascara mediante un alcohol polihidroxilado soluble en agua que puede ser un polisacárido tal como ribosa y al menos un ácido orgánico.

45 El documento WO 96/18313 se refiere a evitar o retrasar la aparición de fatiga muscular en atletas y a potenciar su rendimiento muscular administrándoles creatina y un hidrato de carbono tal como glucosa.

50 Por tanto, existe una necesidad continua de métodos sencillos para potenciar el rendimiento del músculo esquelético en mamíferos normales; es decir, mamíferos que no experimentan en el momento de la aplicación del método isquemia, antes de o que se someten a actividad física. También existe una necesidad de un método para aumentar el nivel de energía de mamíferos para proporcionar un aumento de la sensación de bienestar.

Sumario de la invención

55 La presente invención se refiere al uso de ribosa en la fabricación de una composición para su administración a un mamífero normal que no experimenta isquemia para aumentar el nivel de energía en dicho mamífero.

60 Se cree que la ribosa funciona estimulando la síntesis de ATP en un mamífero que experimenta una disponibilidad inferior a la óptima de ATP con el fin de apoyar la función celular. Específicamente, puede administrarse D-ribosa por vía oral antes, durante y después de un periodo de alta demanda de ATP, en cantidades eficaces para potenciar la energía del mamífero. Los mamíferos a los que se les administra ribosa pueden realizar ejercicio por más tiempo, lograr una intensidad superior y tener subjetivamente más energía que aquéllos a los que no se les administra ribosa.

65 Se propone que la concentración celular de PRPP es el factor limitante en la recuperación o el aumento de los niveles de ATP por medio de las rutas o bien *de novo* o bien de recuperación de nucleótidos y que la administración de ribosa puede estimular la síntesis de ATP, proporcionando mayores depósitos de ATP para el gasto de energía.

Los mamíferos que experimentan una disponibilidad inferior a la óptima de ATP incluyen sujetos normales, sanos que se someten a alta demanda de energía tales como atletas, y trabajadores que realizan labores pesadas. Se propone además que sujetos normales incluso en estado de reposo experimentarán una sensación positiva de bienestar potenciado tras la administración de cantidades eficaces de ribosa.

La disponibilidad de PRPP parece controlar la actividad de las rutas tanto de recuperación como *de novo*, así como la conversión directa de adenina en ATP. La producción de PRPP a partir de glucosa parece estar limitada por la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). La glucosa se convierte mediante enzimas tales como G6PDH en ribosa-5-fosfato y se fosforila adicionalmente a PRPP, lo que aumenta las rutas *de novo* y de recuperación, así como la utilización de adenina. La adición de ribosa sortea esta etapa enzimática limitante de la velocidad.

También se incluye en el grupo de sujetos que se benefician del método de la invención mamíferos que tienen un bajo nivel de energía crónico debido a edad avanzada, traumatismo, septicemia, o estados patológicos tales como insuficiencia cardíaca congestiva y otras enfermedades crónicas.

También se proporcionan composiciones que potencian el beneficio de la ribosa. Tales composiciones comprenden preferiblemente al menos uno de magnesio, creatina, piruvato, L-carnitina, pentosa, otros metabolitos energéticos y opcionalmente al menos una sustancia vasodilatadora. De éstos, se prefieren la creatina y el magnesio para su combinación con ribosa. Mamíferos que se someten a alta demanda de energía y pérdida de fluidos también se benefician de una composición que comprende además electrolitos y una fuente de energía adicional tal como hidrato de carbono.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la dosis-respuesta de la ruta de recuperación de adenina en ratas adultas normales a la administración de ribosa.

La figura 2 muestra la salida de potencia media por sesión de sprint de seres humanos adultos normales, tras la administración de ribosa o placebo, tal como se mide en una bicicleta estática.

La figura 3 muestra la salida de potencia máxima por sesión de sprint de seres humanos adultos normales, tras la administración de ribosa o placebo, tal como se mide en una bicicleta estática.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un método de estimulación de la síntesis de ATP mediante la administración oral de ribosa y proporciona composiciones que contienen ribosa que son especialmente beneficiosas para mamíferos que se someten a altas demandas de energía o aquéllos que tienen bajos niveles de energía crónicos.

Para el fin de describir esta invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

1. "Ribosa" significa un monosacárido, incluyendo pero sin limitarse a ribosa y D-ribosa.
2. "Vasodilatador" incluye cualquier sustancia que provoca la dilatación de vasos sanguíneos, incluyendo adenina, hidralazina, arginina y nitroglicerina administrada por vía transdérmica o por vía oral.
3. "Niveles de ATP intracelular" significa concentraciones de ATP medidas directamente mediante biopsia tisular o resonancia magnética nuclear o indirectamente mediante la concentración de ATP en sangre.
4. "Otros cofactores y metabolitos energéticos" significa creatina, coenzimas, productos intermedios de las rutas del ácido tricarbóxico, pentosa fosfato o enzimas glicolíticas, nucleótidos de pirimidina y purina y minerales.

Las composiciones contienen preferiblemente una cantidad potenciadora de la energía de ribosa disuelta o dispersada en un vehículo acuoso tal como agua, que puede contener opcionalmente cantidades minoritarias pero eficaces de aditivos tales como polioles, conservantes, aromatizantes, colorantes y similares. Las composiciones que contienen ribosa adaptadas para administración oral también incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas y similares. La ribosa también puede incorporarse en nutrientes sólidos tales como barras, comida para perros seca o húmeda, polvos o mezclas para bebidas. Se dan a conocer a continuación en el presente documento dosificaciones totales eficaces de ribosa.

Debido a que la ribosa es un azúcar que se produce de manera no natural con un sabor agradable y prácticamente sin toxicidad, puede alentarse a los sujetos a que se autoadministren ribosa en forma de comprimidos, pastillas para chupar, polvos, suspensiones, disoluciones o mezclada con alimento sólido. Cuando el sujeto es canino o felino, la ribosa puede integrarse fácilmente en la "dieta senior" o "dieta cardíaca" y no es necesaria la administración separada. Cuando el sujeto es un ser humano, la ribosa puede incluirse en bebidas, barras, batidos o aperitivos.

La dosificación preferida es de 0,1 a 100 g de ribosa al día, preferiblemente de 1 a 20 g de ribosa al día. Un ser humano adulto promedio puede encontrar que de 4 a 8 g de ribosa al día es suficiente para proporcionar los beneficios de la invención. La dosis superior está limitada sólo por la preferencia de sabor del sujeto, aunque a dosis muy altas, los sujetos pueden experimentar diarrea. La dosis puede administrarse una vez al día en una forma farmacéutica unitaria individual, pero preferiblemente se administra de dos a tres veces a lo largo del día, lo más convenientemente durante o tras la hora de la comida.

Durante la actividad extenuante, los individuos pueden sudar profusamente, requiriendo la reposición de los fluidos corporales y electrolitos. Sujetos tales como perros, que no sudan, pierden cantidades abundantes de agua a través de los pulmones y también requieren la reposición de fluidos. Además de las ventajas proporcionadas por la ribosa sola, con carnitina y/o agentes vasodilatadores, es conveniente incluir otros componentes dentro de una disolución de reposición que va a beberse durante y tras la realización de ejercicio. Disoluciones de rehidratación tales como las bebidas Gatorade®, Thirst Quencher y Max® están entre las populares para los atletas.

Estas fórmulas anabólicas y de energía sostenida están constituidas generalmente por diferentes hidratos de carbono, incluyendo jarabe de maíz, sacarosa, fructosa y maltodextrina; proteínas, incluyendo caseína y otras proteínas de leche y soja; y lípidos, incluyendo aceites de maíz, soja, cártamo y canola y triglicéridos de cadena media. Los esfuerzos para mejorar dichas "bebidas energéticas" continúan.

La patente estadounidense n.º 5.292.538 describe una composición que mantiene la energía que contiene fructosa, glucosa, proteína hidrolizada y magnesio ligado a un quelato de aminoácido. Otros ingredientes indicados como especialmente ventajosos incluyen potasio, fósforo, manganeso, zinc, boro, cobre, molibdeno, cromo, vanadio, vitaminas B₁, 2, 5, 6 y 12, C, E y carnitina.

La patente estadounidense n.º 5.114.723 describe composiciones de bebida hipotónica para administración oral que comprenden electrolitos, minerales, hidratos de carbono y otros ingredientes. Las composiciones se ajustan para tener una osmolaridad de entre 100 y 270 mOs/l.

Cada una de estas bebidas de rehidratación se mejorará mediante la adición de desde aproximadamente el 1 hasta el 20% de ribosa, lo más preferiblemente el 10% en peso con respecto al volumen. La cantidad de pentosa que va a añadirse dependerá de la composición de otros nutrientes, para mantener la osmolaridad dentro de los límites preferidos. Estas bebidas se mejorarán adicionalmente mediante la adición de otros cofactores y metabolitos energéticos.

La invención se describirá adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1. Efecto de la D-ribosa sobre la recuperación de nucleótidos en el músculo de rata en reposo.

Se ha especulado pero no se ha demostrado objetivamente que la ribosa, por medio de síntesis de PRPP, aumenta la tasa de síntesis de ATP por medio de la ruta de recuperación de nucleótidos. Sin embargo, no se sabe nada acerca de los niveles de ribosa o nucleósidos de adenina totales (TAN) en el músculo en reposo y, por tanto, es posible que la ruta de enzimas sintéticas ya esté saturada y que la administración de ribosa no aumente los niveles de ATP en el músculo esquelético no isquémico, normal. Con el fin de demostrar el efecto de la ribosa sobre la ruta, se expusieron quirúrgicamente músculos del complejo plantar de ratas Sprague-Dawley macho adultas sanas y se perfundieron con medio de perfusión de sangre reconstituida que contenía aminoácidos, glucosa mM y 100 µU de insulina bovina/ml. Se perfundió el músculo con medio de sangre reconstituida a ~40 ml/min., proporcionando una perfusión tisular de aproximadamente 0,65 ml/min. Se añadieron concentraciones variables de D-ribosa al perfundido para llevar la concentración hasta 0,156 mM, 0,5 mM, 1,58 mM, 5,0 mM y 15,0 mM. Se perfundió el músculo durante 30 minutos. Se usó un mínimo de dos ratas por análisis a cada dosis de ribosa sometida a prueba.

Tras la perfusión, se disecaron rápidamente secciones de músculo de las extremidades y se fijaron por congelación con pinzas de aluminio enfriadas en nitrógeno líquido. Se liofilizaron las secciones de músculo y se reconstituyeron en agua destilada para la separación posterior de nucleótidos de adenina mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa. Se expresan los resultados como recuperación de adenina (es decir, formación de ATP) en nanomoles recuperados por gramo de peso húmedo de músculo por hora (nM/g/h).

TABLA I

Cinética de dosis-respuesta del músculo esquelético a la ribosa

5

<u>Ribosa mM</u>	<u>Observado</u>	<u>Cinética de saturación con base</u>
0,000	48,6	
0,158	113,0	85,82
0,500	110,0	118,68
1,000		154,12
1,580	188,5	183,51
2,000		199,74
2,500		215,29
3,000		227,85
5,000	250,00	260,68
15,000	315,5	310,37

Tal como se muestra en la figura 1 y la tabla I, la recuperación de adenina a ribosa cero milimolar (mM) es inferior a 50 nM/g/h y se dobla con administración de ribosa 0,158 mM. A ribosa 5 mM, la tasa de síntesis de ATP alcanza 250 nM/g/h. Estos resultados muestran que el músculo sano, normal tiene bajos niveles iniciales de ribosa y capacidad de recuperación de nucleótidos, que pueden aumentarse mediante la administración de ribosa.

10

Ejemplo 2. Aumento de la capacidad de realizar ejercicio en sujetos normales.

Se sometieron a prueba cuatro sujetos sanos, en forma en el intervalo de edades de 24 a 26 años de edad. Se seleccionó el grupo para que fuese homogéneo en relación con el nivel de forma física, sexo y edad media sin trastornos cardiopulmonares, endocrinos, neuronales o metabólicos conocidos. Todos sabían montar en bici o tenían experiencia en ciclismo. El protocolo del estudio incluía cuatro fases: (1) una fase de referencia inicial que consistía en una sesión sin ejercicio; (2) una fase de carga que incluía tres días de administración de o bien D-ribosa o bien placebo (glucosa) tres veces al día; (3) una fase de entrenamiento de tres días empleando sesiones de ejercicio caracterizadas por tandas en serie (N=6) de sprints en bicicleta de alta intensidad cortos (10 segundos) a una resistencia del 7% de la masa corporal con periodos de reposo de 50 segundos entre sprints dos veces al día (mañana y tarde), y (4) una fase de recuperación durante un periodo de 48 horas tras la sesión de entrenamiento final. La figura 1 es un diagrama de una tanda de sprint en bicicleta individual.

15

20

Se realizaron biopsias musculares (BM) en el músculo vasto lateral usando ambas piernas con el fin de distribuir uniformemente y minimizar la toma de muestras y el posible dolor muscular por pierna debido a la propia biopsia. Se recogió la primera BM en reposo al comienzo del estudio para establecer un nivel inicial e inmediatamente tras la primera sesión de entrenamiento del día 0 o la primera fase. Durante la fase de carga, no se tomaron BM. Se tomaron biopsias musculares tras la sesión de entrenamiento final y tras 48 horas de recuperación.

25

30

Se seleccionaron al azar dos sujetos para su inclusión en el grupo de placebo o ribosa. Se administró por vía oral ribosa o glucosa en una disolución isoosmótica de 250 ml que contenía 10,0 gramos de o bien ribosa o bien placebo tres veces al día durante los tres días que precedían al entrenamiento (fase de carga) y durante los tres días del entrenamiento (fase de entrenamiento). Se administró medio litro de disolución de electrolitos isotónica inmediatamente tras el ejercicio y de nuevo 30 minutos más tarde para evitar la deshidratación.

35

Se determinó la concentración de los siguientes analitos en las muestras de BM: ATP, ADP, AMP, IMP (inopina monofosfato), TAN (nucleótidos de adenina totales), fosfato de creatina y creatina.

40

TABLA II

Estudio de atletas con ribosa

Potencia media por kilogramo (vatios)

45

<u>Sujeto</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>Promedio</u>	
1P	6,0	6,7	7,3	7,4	7,3	7,5	7,0	
2R	6,9	7,5	7,8	7,6	7,9	7,4	7,5	
3R	8,7	9,2	9,1	9,0	8,5	8,2	8,8	
4P	7,5	8,0	7,7	8,7	8,0	7,6	7,9	
Placebo	6,8	7,4	7,5	8,0	7,6	7,5	7,5	100,0%
Ribosa	7,8	8,4	8,5	8,3	8,2	7,8	8,2	109,0%

TABLA III

Estudio de atletas con ribosa

Potencia máxima por kilogramo (vatios)

Sujeto	1	2	3	4	5	6	Promedio	
1P	6,8	7,9	8,6	8,6	8,3	9,0	8,2	
2R	7,9	8,8	9,2	9,0	9,4	8,7	8,8	
3R	9,8	10,6	10,7	10,7	10,1	9,9	10,3	
4P	7,7	8,6	8,7	9,4	8,8	9,0	8,7	
Placebo	7,7	8,6	8,7	9,4	8,8	9,0	8,7	100,0%
Ribosa	8,9	9,7	10,0	9,9	9,8	9,3	9,6	109,9%

TABLA IV

Estudio de atletas con ribosa

Potencia total por kilogramo

Sujeto	1	2	3	4	5	6	Promedio	
1P	59,1	67,0	72,7	73,3	72,5	74,2	69,8	
2R	71,9	74,7	77,1	75,6	78,1	73,4	75,1	
3R	86,8	91,9	91,3	90,0	85,4	82,5	88,0	
4P	74,5	80,3	76,8	87,4	80,0	76,4	79,2	
Placebo	66,8	73,6	74,8	80,4	76,3	75,3	74,5	100,0%
Ribosa	79,3	83,3	84,2	82,8	81,8	77,9	81,6	109,5%

Tal como puede observarse a partir de las tablas II a IV y las figuras 2 y 3, la administración de ribosa aumentó el rendimiento en un 9%.

La mejora en el rendimiento se ve reflejada en los niveles de ATP en las biopsias musculares. Tal como se muestra en la tabla V, los sujetos con precarga de ribosa durante tres días comenzaron la fase de entrenamiento con niveles superiores de ATP, que disminuyeron significativamente más que los del grupo placebo tras las tandas de sprint, indicando que estaba utilizándose ATP más eficientemente. La recuperación del grupo de ribosa a las 48 horas era del 82% del nivel inicial, en comparación con el 78% en el grupo de placebo.

TABLA V

Valores de ATP medios (mmol/kg ps)

Grupo	Pre	Pos	Recuperación	% de recuperación del Pre	Cambio Pre-Pos	Cambio Pos-Rec
Placebo	23,60	20,05	18,30	78%	-3,55	-1,75
Ribosa	25,33	13,90	20,80	82%	-11,43	6,90

Ejemplo 3. Aumento de la estamina y sensación de bienestar en sujetos no entrenados, normales.

La D-ribosa, administrada inmediatamente antes y durante el ejercicio, puede proporcionar un beneficio a aquellos sujetos que no se han entrenado previamente. Se someterán a prueba cuatro voluntarios masculinos normales, sanos para determinar la salida de potencia de sprint en una bicicleta estática, como para el ejemplo 2 anterior. Cada sujeto servirá como su propio control. Entre las tandas de sprint, los sujetos pedalearán de manera lenta y continua. El tiempo de prueba total será de una hora, con cuatro tandas de sprint durante la prueba.

Tras la prueba de referencia inicial y tras cada tanda de sprint, se les administrará a los sujetos 5 gramos de D-ribosa en 200 ml de agua o un placebo de sabor similar (glucosa). Se someterá a prueba la salida de potencia de sprint 15 minutos tras cada ingestión de las disoluciones de prueba. Cada sujeto se someterá a dos sesiones, con una semana de separación, una con ribosa y otra con placebo, en orden aleatorio. Se endulzará el placebo con glucosa con el fin de que sea indistinguible de la disolución de ribosa. Se espera que los sujetos muestren una salida de potencia superior después de la administración de ribosa tras ejercicio suave sostenido que la que mostraron tras la administración de placebo. Se espera además que los sujetos tengan una sensación de bienestar subjetivamente superior.

Ejemplo 4. Alivio de la angina de pecho inducida por ejercicio.

Un paciente masculino de sesenta y ocho años de edad con una historia de arteriopatía coronaria, estado de posderivación de arteria coronaria triple, experimentó angina de pecho inducida por ejercicio. Su presente medicación es: enalapril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), carvedilol (un agente β -bloqueante), parche de nitroglicerina y comprimidos de nitroglicerina sublingual según fuese necesario. El angiograma coronario más reciente reveló un avance de su arteriopatía coronaria con total oclusión de uno de los injertos de derivación. El paciente tuvo un bajo rendimiento en dos de las pruebas de estrés. Se régimen de ejercicio consistía en una caminata diaria.

Debido al desarrollo de la angina de pecho, el paciente podía caminar menos de una milla al día, momento en el que tomaba nitroglicerina sublingual. Se le administró al paciente D-ribosa oral disuelta en aproximadamente 250 cc. de agua. A lo largo de un periodo de seis meses, el paciente recibió dosis intermitentes de 5-10 gramos al día de D-ribosa. Tras la administración de ribosa, el paciente pudo aumentar su tolerancia al ejercicio hasta dos millas al día sin ninguna suplementación de nitroglicerina oral. Cuando se interrumpió la ribosa, recayó en su estado de angina de pecho inducida por ejercicio, previo a la ribosa, lo que hizo necesario el uso de suplementación de nitroglicerina oral. La reanudación de ribosa oral permitió al paciente caminar dos millas al día, sin angina de pecho o la necesidad de tomar nitroglicerina. Su evaluación subjetiva del tratamiento con ribosa es que hay "mucho menos dolor por angina de pecho. Me siento mejor, tengo más energía y puede estar más activo sin dolor o píldoras [nitroglicerina]".

Ejemplo 5. Mejora del rendimiento de la prueba de cinta andadora.

Se observó que un paciente masculino de sesenta años de edad con arteriopatía coronaria estable mostraba más del cincuenta por ciento de oclusión de más una arteria coronaria epicárdica y angina de pecho estable. Se sometió a prueba el paciente para determinar su rendimiento en cinta andadora. Tras dos pruebas en cinta andadora de referencia, siguiendo el protocolo de Bruce, recibió D-ribosa administrada por vía oral (40 g en tres dosis diarias divididas) durante tres días y completó una tercera prueba de cinta andadora. En cada momento, se detuvo la prueba cuando a) el paciente mostraba depresión del segmento ST de 1 mm o más en el trazo de ECG; b) cuando el paciente se quejaba de angina de pecho o c) cuando el paciente se detenía debido a disnea o fatiga. En cada prueba, este paciente concluyó la prueba debido a falta de aliento, pero no experimentó angina de pecho.

Tal como puede observarse a partir de la tabla VI, la administración de D-ribosa durante tres días antes de la prueba de cinta andadora final aumentó la energía y la función cardiaca tal como se mide mediante la disminución en el producto de frecuencia-presión en cada etapa de las pruebas, incluyendo el reposo (tiempo cero). Se acepta generalmente que el producto de la frecuencia cardiaca y la presión sistémica es una medida de la función del miocardio y el nivel de energía, indicando números inferiores una mejor función del miocardio. Como resultado de la administración de ribosa, el tiempo tolerado promedio en la cinta andadora aumentó. Además de la medida objetiva de la eficacia, el paciente notificó subjetivamente una sensación más energética durante la administración de ribosa.

TABLA VI

Producto de frecuencia-presión como latidos por minuto por presión sanguínea sistólica en mm Hg

Tiempo	Referencia 1	Referencia 2	Promedio	Prueba	% de cambio
0 (reposo)	11,088	9,272	10,180	9,177	-9,55%
3 minutos	17,574	13,468	15,521	15,272	-1,60%
6 minutos	26,500	22,344	24,422	20,592	-15,68%
9 minutos	33,396	29,526	31,461	25,356	-9,87%
Tiempo tolerado, s	483,00	545,00	514,00	540,00	5,06%

En el protocolo de Bruce, la velocidad de la cinta andadora se aumenta en incrementos de tres minutos desde 1,7 hasta 6,0 millas por hora, mientras que la pendiente se aumenta desde el 10 hasta el 22%.

Ejemplo 6. Autoadministración de ribosa.

Los pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo pero sin limitarse a arteriopatía coronaria, SIDA, claudicación intermitente, tuberculosis y síndrome de fatiga crónica, que se caracterizan por bajos niveles de energía, e incluso aquellos sujetos libres de enfermedad manifiesta pero que tienen baja energía debido a su avanzada edad, traumatismo, quemaduras y recuperación de enfermedad o cirugía, se benefician ya que pueden elevar sus niveles de energía sin intervención médica continua. Muchos individuos con enfermedad relativamente estable viven una existencia día a día conformándose con un estilo de vida alterado, conjuntamente con suplementación farmacéutica. A menudo, tales sujetos evitan emprender un régimen de actividad física moderada por temor a inducir efectos desagradables, tales como angina de pecho, falta de aliento, dolor muscular, calambres o una sensación de

agotamiento. Tal evitación disminuye la calidad de vida del sujeto y crea una ansiedad de fondo siempre presente. Además, se les niega a tales sujetos los beneficios del ejercicio moderado, que incluyen mejora de la digestión, sueño y un estado mental más relajado y positivo. Incluso sujetos libres de enfermedad y considerados sanos pueden no estar satisfechos con su sensación subjetiva de nivel de energía y bienestar.

5 Un ejemplo de un sujeto que no tiene enfermedad manifiesta que se beneficia de la autoadministración de ribosa es un sujeto masculino de cincuenta y cinco años de edad. Ha seguido un régimen de ejercicio semanal estricto la mayor parte de su vida hasta contraer una infección bacteriana sistémica, que requirió su admisión en la unidad de cuidados intensivos durante un mes y rehabilitación durante un mes adicional. Sus sistemas cardiovascular y pulmonar se vieron predominantemente afectados durante y tras su enfermedad y no recuperó su función hasta sus niveles previos, o hasta su satisfacción, tras un año.

15 Tras la convalecencia, ha intentado reanudar un régimen de ejercicios, que implica correr en una cinta andadora cuatro días a la semana y levantar pesas dos días a la semana. Las carreras se restringían a intervalos cortos. Tras los ejercicios diarios, ha experimentado de manera continua fatiga hasta el punto de agotamiento y ha requerido frecuentes siestas. El paciente comenzó la autoadministración de D-ribosa oral a dos dosis por día, 4-5 gramos por dosis. En el plazo de siete días, testificó que su "energía" y su tolerancia a los ejercicios aumentó. Por primera vez desde su enfermedad, pudo correr hasta 30 minutos en la cinta andadora. Todavía experimenta un grado de fatiga, pero ha podido interrumpir las siestas tras el ejercicio. Continúa con la dosis oral diaria de ribosa, junto con sus ejercicios programados y siente una mejora continua en sus niveles de energía tras cuatro semanas de administración de ribosa. No ha experimentado ningún efecto adverso de la ribosa.

Ejemplo 7. Efecto de la ribosa con arginina y/o carnitina en sujetos con estados crónicos.

25 Tal como se muestra en el ejemplo 6, se pronostica que sujetos que experimentan bajos niveles de energía se benefician de la autoadministración de pentosas. Se pronostica adicionalmente que la ingestión de un vasodilatador aceptable por vía oral tal como L-arginina tendrá un efecto beneficioso adicional sobre tales sujetos. Todavía se pronostica adicionalmente que la ingestión de L-carnitina para transportar ácidos grasos a la mitocondria proporcionará un efecto beneficioso adicional a tales sujetos. Todavía se pronostica adicionalmente que la adición de otros cofactores y metabolitos energéticos proporcionará efectos beneficiosos adicionales a tales sujetos.

35 Se sabe que la arginina es un precursor del factor relajante del endotelio óxido nítrico. Análisis *in vitro* han determinado que en circunstancias normales, un exceso de L-arginina está disponible para células endoteliales. Sin embargo, estudios *in vitro* también han mostrado que la vasodilatación dependiente del endotelio se mejora con la adición de L-arginina, cuando los depósitos de L-arginina se agotan o si está presente L-glutamina, un antagonista de L-arginina. No se sabía, antes de esta invención, si la arginina oral puede potenciar la perfusión cardiaca y por tanto la distribución de ribosa al tejido muscular. El grupo de prueba elegido será pacientes humanos con bajos niveles de energía debido a enfermedad cardíaca, que es un grupo disponible y bien estudiado. Se espera que los resultados se apliquen igualmente a otros sujetos que tienen bajos niveles de energía, tales como sujetos con enfermedades debilitantes y seres humanos y sujetos caninos ancianos.

45 Treinta sujetos adultos (45-70 años de edad) con arteriopatía coronaria estable conocida, pero sin isquemia en reposo, se aleatorizarán en tres grupos separados. Cada paciente se someterá a una prueba de ejercicio en cinta andadora en serie para calificar inicialmente su admisión en este protocolo. Se realizará una prueba de cinta andadora final tras un ciclo de tres días de o bien L-arginina, D-ribosa, L-carnitina o bien una combinación de L-arginina, D-ribosa y L-carnitina. Los puntos finales de este estudio investigarán el tiempo hasta el desarrollo de angina de pecho y/o cambios electrocardiográficos durante el ejercicio en cinta andadora.

50 Se espera que estos sujetos de prueba muestren incluso más mejora que el 10% de disminución en la frecuencia-presión y el 5% de aumento en el tiempo tolerado tal como se muestra en el ejemplo 2.

55 Todas las publicaciones y patentes citadas en el presente documento se incorporan como referencia tal como se expone completamente. Esta invención se ha descrito con respecto a diversas realizaciones preferidas y específicas. Sin embargo, debe entenderse que pueden hacerse muchas variaciones o modificaciones mientras permanezcan dentro del espíritu y el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de ribosa para potenciar el rendimiento del músculo esquelético de sujetos sanos normales.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, en el que dichos sujetos son seres humanos.
3. Uso según la reivindicación 2, en el que dichos sujetos son atletas.
- 10 4. Uso según la reivindicación 2, en el que dichos sujetos son trabajadores que realizan labores pesadas.

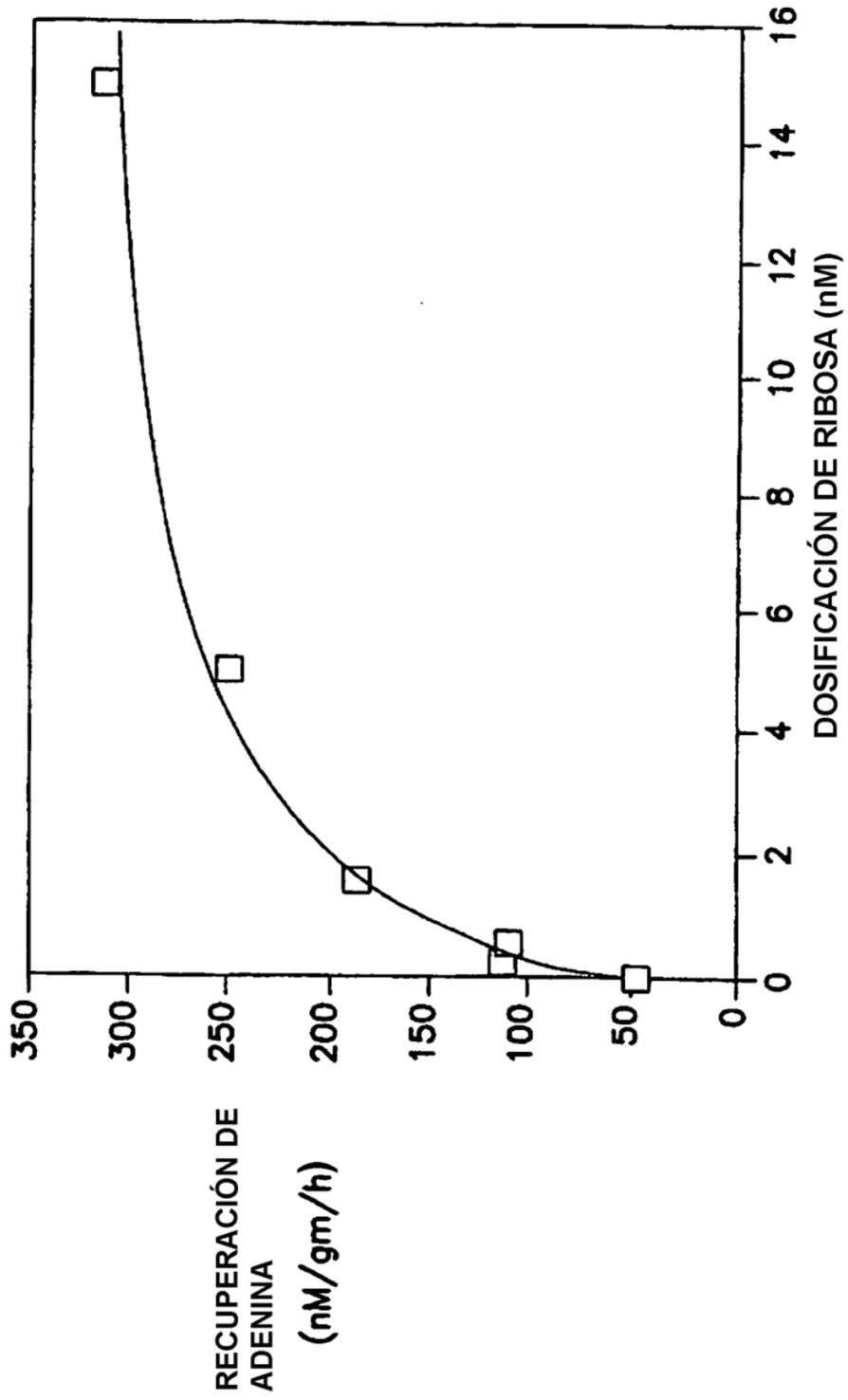


FIG. 1

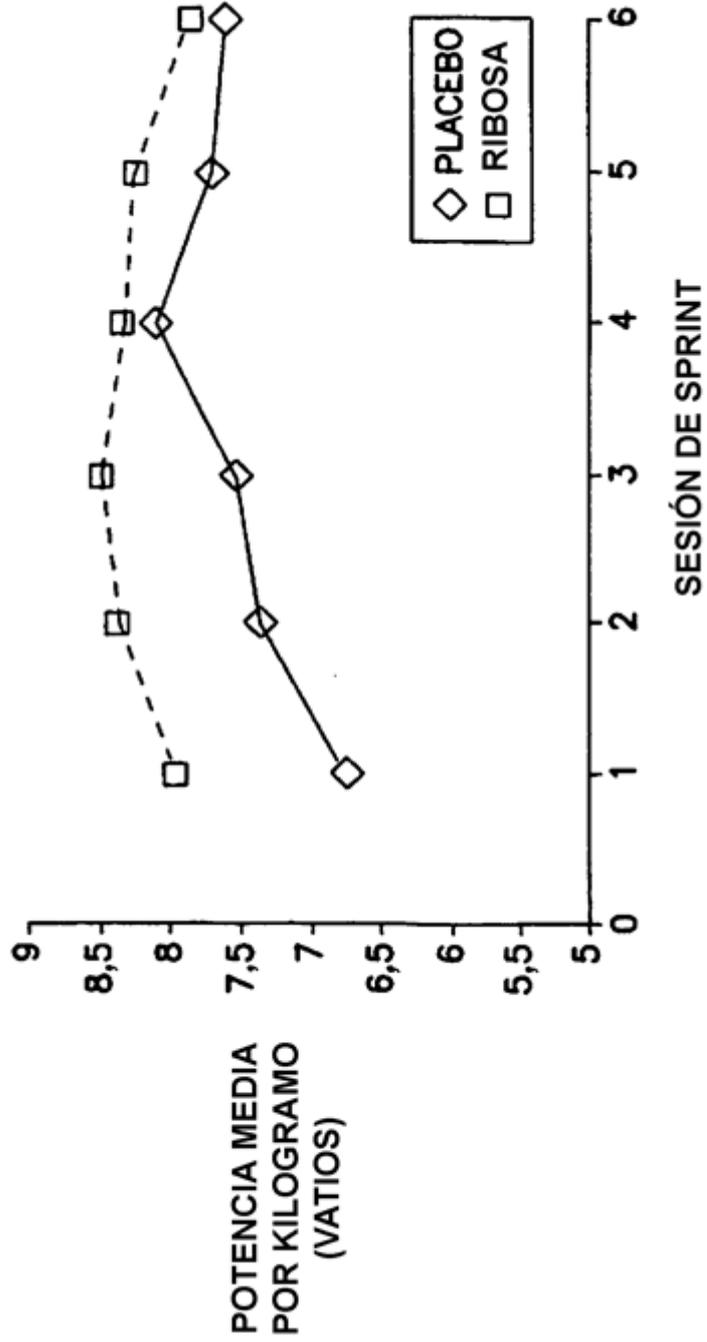


FIG. 2

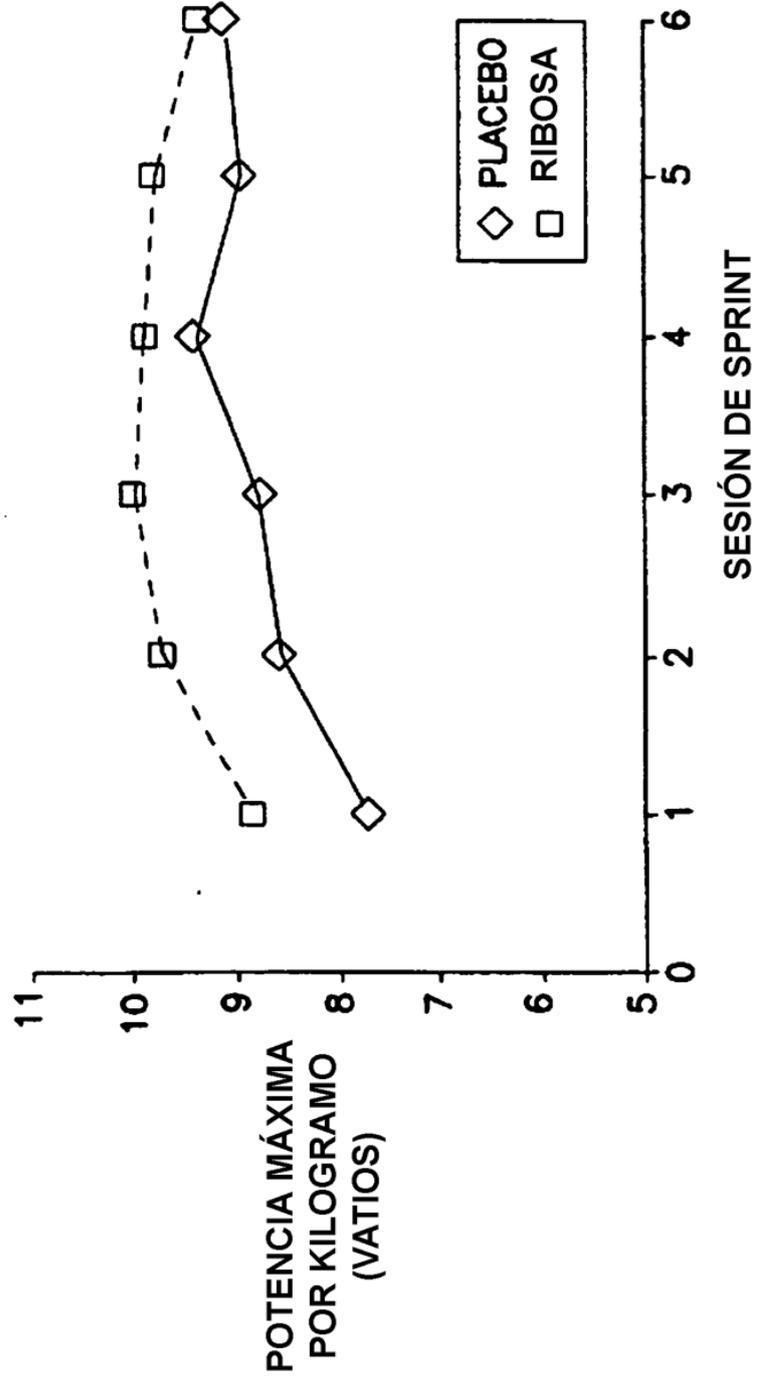


FIG. 3