(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 393 786**

(51) Int. CI.:

A61K 31/70 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **05743430 .0**
(96) Fecha de presentación: **29.04.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1786436**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

(54) Título: **Método para mejorar la eficacia ventilatoria**

(30) Prioridad:

29.04.2004 US 566584 P
09.09.2004 US 608320 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

(73) Titular/es:

RIBOCOR, INC. (100.0%)
7077 Northland Circle North, Suite 100
Minneapolis, MN 55428, US

(72) Inventor/es:

MAC CARTER, DEAN J. y
ST. CYR, JOHN A.

(74) Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

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

Método para mejorar la eficacia ventilatoria.

Antecedentes de la invención

Muchos sujetos tienen una función pulmonar inferior a la óptima tal como se determina a partir de un análisis de la eficacia ventilatoria, conduciendo a fatiga y mala calidad de vida. La eficacia ventilatoria se define como ventilación por unidad de producción de CO_2, reflejando la razón entre la respiración y la perfusión eficaz de O_2 y CO_2 a lo largo del cuerpo. Se incluyen en el grupo con eficacia ventilatoria reducida aquellos que padecen estados pulmonares tales como enfisema, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y bronquitis. Incluso sujetos con pulmones “normales” pueden tener mala función pulmonar por una variedad de razones. Las personas con anemia o baja capacidad de transporte de O_2/CO_2 respiran rápidamente pero de manera ineficaz. La enfermedad renal y la exposición a presión atmosférica alta o baja también pueden interferir con la función pulmonar. Las personas que tienen un volumen pulmonar reducido por escoliosis, espondilitis, cirugía o traumatismo tampoco mantienen una razón de ventilación-perfusión óptima. Las personas que padecen cáncer de pulmón tienen a menudo tanto anemia como volumen pulmonar reducido debido a tumores que bloquean partes del árbol bronquial. Un grupo muy grande de sujetos con función pulmonar reducida son aquellos que padecen enfermedad cardiovascular incluyendo pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, hipertrofia ventricular del miocardio, cardiomegalia o anomalías del corazón congénitas.

En el pasado, se estimaba la función pulmonar midiendo el porcentaje de saturación de oxígeno de la sangre o la captación de oxígeno instantánea (VO_2). Aunque útiles, estas mediciones son una fotografía de un punto en el tiempo; útiles para describir el estado de la función pulmonar del paciente en las condiciones de prueba, pero no pueden predecir la función en condiciones diferentes. Una persona en reposo con captación o saturación de oxígeno normal puede presentar disnea, por ejemplo, en condiciones de ejercicio, cuando función en condiciones diferentes. Una persona en reposo con captación o saturación de oxígeno normal puede presentar disnea, por ejemplo, en condiciones de ejercicio, cuando la demanda de oxígeno es superior o con tensión de oxígeno inferior, cuando la disponibilidad de oxígeno es inferior. Por otro lado, la eficacia de ventilación (VE) refleja el estado real de los pulmones.

Existe un espectro de déficit en la eficacia ventilatoria. Los pacientes pueden presentar VE reducida incluso antes del diagnóstico de un estado médico. Estos pacientes pueden incluir aquellos con disfunción pulmonar primaria debido a enfisema, ya sea debido a tabaquismo o a causas genéticas, asma, bronquitis crónica y trastorno pulmonar obstructivo crónico. Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide desarrollan a menudo “pulmón reumatoide”. Los pacientes con bajo volumen pulmonar debido a nacimiento prematuro, escoliosis, espondilitis o subdesarrollo debido a inactividad de larga duración también están en riesgo de complicaciones pulmonares. A menudo, las personas que consideran que tienen buena salud con un buen estado nutricional están realmente algo por debajo del estado óptimo en ambos parámetros, haciendo que estén en riesgo de desarrollar estados médicos o predisponiéndolas a fatiga. Aquellos que se beneficiarían del ejercicio tienen poca disposición para practicarlo.

Un ejemplo de un uso particularmente único para la medición de la eficacia ventilatoria es en la monitorización de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Se ha encontrado que pacientes con una mala VE tienen un pronóstico de supervivencia significativamente peor que aquellos pacientes con ICC con una VE inferior. Muchos pacientes que padecen ICC de moderada a avanzada muestran deterioro de la eficacia ventilatoria. Los pacientes en estadios tempranos de insuficiencia cardiaca, clase I, pueden tener realmente una elevación de su eficacia ventilatoria. La mayoría de pacientes con diagnóstico de clase IV tendrán un déficit significativo. Sin embargo, a medida que la insuficiencia empeora, la mayoría de pacientes empezará a tener un deterioro.

Un enfoque avanzado para tratar y prevenir la disfunción pulmonar es recomendar la complementación de nutrientes clave que ayudarán a la cicatrización y potenciarán el estado físico del individuo. Tales formulaciones nutricionales pueden denominarse “complementos dietéticos”, “productos alimenticios funcionales” o “productos alimenticios médicos”. Con el fin de formular un complemento dietético o producto alimenticio funcional o médico eficaz, es esencial un entendimiento de la base científica detrás de los componentes clave. Una vez realizada una recomendación bien fundamentada hacia la modificación dietética puede tener una potente influencia sobre el retraso de la aparición de un estado médico, disminución de la progresión de la enfermedad, aceleración de la recuperación y mantenimiento continuado de salud mejorada en el individuo aquejado del estado médico.

Por tanto sigue existiendo la necesidad de seleccionar un complemento que va a usarse en un método de mejora de la VE en sujetos con VE reducida.

Cartes *et al.*, Journal of the American College of Cardiology, vol. 45, n.º 3 Sup. A, 1 de febrero de 2005, da a conocer que la D-ribosa en pacientes con insuficiencia cardiaca mejora la VE.

El documento EP-A-1247525 enseña que la D-ribosa es eficaz para aliviar de disnea a un sujeto que padece mal agudo de montaña. El documento WO 99/65476 enseña que la D-ribosa debería administrarse durante al menos 5 días, preferiblemente a lo largo de la estancia en altitudes elevadas.

Omran *et al.*, European Journal of Heart Failure, vol. 5, n.º 5, octubre del 2003, da a conocer el uso de D-ribosa para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva.

El documento US-A-4767785 da a conocer el uso de una composición que contiene xilitol para el tratamiento de pacientes que requieren soporte de respirador.

El documento WO 00/36915 da a conocer el uso de varios compuestos incluyendo D-ribosa para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas.

El documento WO 99/48361 enseña el uso de una disolución de xilitol/xilulosa para el tratamiento del asma.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona D-ribosa para su uso en la mejora de la eficacia ventilatoria en sujetos que padecen enfermedad autoinmunitaria que da como resultado mala función pulmonar. La enfermedad autoinmunitaria es preferiblemente pulmón reumatoide.

La D-ribosa puede administrarse a un paciente al menos una vez al día en dosificaciones unitarias de desde dos hasta diez gramos. Preferiblemente debe administrarse una dosificación unitaria de dos a diez gramos de D-ribosa dos o tres veces al día. Lo más preferiblemente se administra una dosificación unitaria de cinco gramos de D-ribosa tres veces al día. La dosificación unitaria puede disolverse en una cantidad adecuada de agua o puede ingerirse como polvo.

La administración debe continuarse durante al menos una semana, pero preferiblemente debe continuarse a largo plazo, a lo largo de la vida del sujeto.

La D-ribosa de esta invención se disuelve preferiblemente en aproximadamente ocho onzas de líquido y se ingiere como disolución. Pueden añadirse aromatizantes y otros aditivos para hacer que la disolución sea más agradable. Puede administrarse D-ribosa en una dosificación unitaria de uno a 20 gramos de dos a cuatro veces al día. Se sugiere coadministrar otros complementos y medicaciones con el fin de proporcionar un aumento de la potenciación del método. Estos otros complementos incluyen vitaminas y vasodilatadores.

Descripción detallada de la invención

La invención comprende D-ribosa para la mejora de la eficacia ventilatoria tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. D-ribosa se administra durante al menos una semana, pero preferiblemente durante un largo plazo o durante la vida del sujeto. Se sugieren complementos y medicaciones que potencien el efecto de la D-ribosa sobre la VE. Los complementos seleccionados tendrán efectos sobre rutas metabólicas o funciones fisiológicas diferentes de las de la D-ribosa y por tanto tendrán un aumento del beneficio sobre el beneficio básico de D-ribosa sola. La mejora de la VE da como resultado inherentemente la mejora de la capacidad física de un sujeto, potencia la calidad de vida del sujeto y puede prevenir o retrasar el desarrollo de estados médicos exacerbados por la inactividad. Por tanto, en la presente invención, cuando se usa el término “función pulmonar”, se entiende que incluye la mejora de la capacidad física y la potenciación de la calidad de vida. Cuando se usa la expresión “sujeto que se beneficia de una eficacia ventilatoria mejorada”, se entiende que incluye tanto aquellos sujetos con eficacia ventilatoria reducida como aquellos sujetos en riesgo de desarrollarla.

La D-ribosa es un azúcar natural de 5 carbonos hallado en todas las células del cuerpo. La D-ribosa es el componente clave en las composiciones descritas en esta invención. Pueden incluirse otros potenciadores de energía que pueden aumentar el efecto de la D-ribosa. Los complementos que actúan mediante otros mecanismos pueden ser potenciadores de energía que optimizarán la composición nutricional. Por ejemplo, el aumento del diámetro de un vaso mediante un vasodilatador tal como adenosina o nitrato aumentará el flujo sanguíneo para alcanzar lechos de tejido muscular periféricos y por tanto mejorar el transporte de D-ribosa y nutrientes a ese tejido y de ese modo potenciar de manera positiva funciones fisiológicas.

El ácido ascórbico, conocido de otro modo como vitamina C, es una vitamina soluble en agua que es un nutriente esencial. Desempeña un papel en la desintoxicación de radicales libres potencialmente dañinos y puede ser el antioxidante más importante en el entorno extracelular acuoso del cuerpo. Se ha mostrado que la L-carnitina aumenta la capacidad de ejercicio tanto en atletas como en pacientes con angina, supuestamente aumentando la disponibilidad de ácidos grasos para el metabolismo oxidativo. El piruvato y la creatina también son complementos comúnmente usados para la potenciación atlética. El ácido fólico (o folato) es vital para la división celular y la homeostasis debido al papel esencial de las coenzimas de folato en la síntesis de ácido nucleico, la regeneración de metionina (a partir de la remetilación de la homocisteína) y en el transporte, oxidación y reducción de unidades de un

carbono requeridas para un metabolismo y regulación normales. Se cree que la deficiencia de folato es una de las avitaminosis más comunes. Se esperará que cualquiera de estos complementos potencie el efecto de la D-ribosa.

Normalmente, se considera que una dieta saludable proporciona cantidades suficientes de estos elementos nutritivos. Se sabe que la D-ribosa sólo se encuentra en bajas concentraciones en alimentos, haciendo poco probable la ingestión de niveles óptimos de ribosa a partir de la dieta. Aunque la D-ribosa se sintetiza a partir de la glucosa en el cuerpo, la ruta es lenta. Las otras pentosas tienen una concentración incluso menor en los alimentos. Hay vitaminas y vasodilatadores sugeridos para mejorar la eficacia ventilatoria comercialmente disponibles, como especialidad farmacéutica publicitaria o con receta. Es común la complementación con multivitaminas fácilmente disponibles. Presenta un beneficio aumentado añadir al menos vitaminas y vasodilatadores a los métodos de esta invención.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para fines ilustrativos.

Ejemplo 1. Eficacia ventilatoria en ICC (ejemplo de referencia)

Se ha mostrado de manera crítica que la eficacia ventilatoria es el factor pronóstico independiente más poderoso de la supervivencia de pacientes con ICC. La VE se determina mediante la relación lineal, inferior a la máxima entre la ventilación por minuto (V) y la producción de dióxido de carbono (VCO_2), estando V en el “eje y” y determinándose la pendiente lineal usando el modelo de regresión lineal, y = a + bx, representando “b” la pendiente. Cuanto más inclinada es la pendiente, peor es la eficacia de ventilación del paciente.

La eficacia de ventilación representa el grado de excitación simpática en el paciente con cardiopatía que refleja un aumento del espacio muerto en los pulmones y un aumento del “impulso” mecanorreceptor de los músculos esqueléticos. Los pacientes con ICC con una pendiente de VE superior a 36,9 tienen un pronóstico significativamente peor de supervivencia, tal como se determina mediante gráficos de Kaplan Meier, que los pacientes con ICC con una pendiente de VE inferior a 36,9.

La eficacia de ventilación se correlaciona con el nivel de carga previa cardiaca o presiones de llenado al corazón. Las presiones de llenado superiores afectan de manera adversa al flujo venoso pulmonar y provocan una correspondencia errónea de la ventilación pulmonar con la perfusión, aumentando por tanto la pendiente de VE. También se ha mostrado que la pendiente de VE se correlaciona de manera inversa con la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV), un factor pronóstico conocido de muerte cardiaca súbita en pacientes con ICC.

A. Eficacia ventilatoria durante pruebas de ejercicio.

Como grupo de pacientes a modo de ejemplo con eficacia ventilatoria reducida, se incluyeron pacientes que padecen ICC. Se seleccionaron pacientes que tienen ICC según los siguientes criterios:

- Hombres y mujeres de 48-84 años de edad.
- Fracción de eyección del 30-72%.
- Clase 111-IV de NY (estado grave).
- Los grupos de prueba y de control se correspondían para el estado de volumen preoperatorio, medicación cardiaca, evaluación del riesgo medida.

Se administraron 15 gramos de D-ribosa al grupo de prueba tres veces al día durante ocho semanas; los controles recibieron 15 gramos de dextrosa tres veces al día. Todos los pacientes en este grupo se sometieron a ejercicio cardiopulmonar repetido usando un protocolo de escalones inferiores al máximo de cuatro minutos. Se sometieron a prueba los pacientes con un aparato de tipo *stepper*. Otros en el estudio se sometieron a prueba con una cinta para andar con grado variado o con una simulación de ejercicio mediante fármacos para aquellos pacientes que no podían usar los otros dos dispositivos. Se intentó la realización de ejercicio máximo limitado por síntomas con al menos el 80-85% de la frecuencia cardiaca máxima relacionada con la edad con cada paciente. Se obtuvieron tensiones arteriales de extremidad superior cada 2 minutos y además en el ejercicio máximo. Se midieron V_{CO2} y V_{O2max} antes y después del ejercicio y se calculó la VE. La metodología se describe en Circulation: www.circulationaha.org Ponikowski *et al*. Ventilation in Chronic Heart Failure, 20 de febrero del 2001, cuyas enseñanzas se incorporan mediante referencia. Se evaluaron la eficacia ventilatoria, los pulsos de V_{O2} y O_2 hasta el umbral anaerobio en el nivel inicial y de nuevo a las ocho semanas. Los resultados para el primer grupo de pacientes de prueba (2 mujeres y 13 hombres) se resumen en la tabla I. “R” representa D-ribosa. Cada paciente actuó como su control. Es decir, se compararon los resultados tras la administración de ribosa con los resultados de nivel inicial. La eficacia de V_{O2} es la captación de O_2 por unidad de tiempo. El pulso de O_2 es una medición del volumen sistólico del corazón.

TABLA I

Eficacia ventilatoria		Eficacia de VO_2		Pulso de O_2	
Pre-R	Pos-R	Pre-R	Pos-R	Pre-R	Pos-R
50,6+/-9,8	41,6+/-6,4	1,00+/-0,28	1,30+/-0,28	7,45+/-1,8	9,04+/-1,9
(P<0,01)		(P<0,028)		(P<0,05)	

Los resultados muestran que la administración de D-ribosa mejoró la VE en aproximadamente el 20% en este estudio. Obsérvese que la mejora en VO_2 fue superior, confirmando posiblemente la observación de que una medición de un “punto en el tiempo” puede no ser una evaluación precisa de la función pulmonar. También se encontró que varios de los pacientes volvieron a clasificarse en una clase superior, es decir, menos grave.

B. Resultados detallados de pacientes representativos.

A un hombre de 59 años de edad, de peso normal, se le diagnosticó bloqueo de las arterias coronarias con angina estable, sin progresar aún a insuficiencia cardiaca congestiva. Una exploración de TAC no mostró infarto de miocardio. Usando una cinta para andar, con aumento por incrementos del grado, se determinaron su V_{O2} máx. y V_{CO2}. Tras ocho semanas de administración de ribosa de cinco gramos cuatro veces al día, se le volvió a sometió a prueba en las mismas condiciones. Representando gráficamente un análisis de regresión de V_{O2} frente a log V, la pendiente de VE disminuyó desde 60,2 hasta 45,5. Se considera que una pendiente de 36,9 o inferior indica deterioro de la eficacia ventilatoria. Por tanto, aunque este paciente no estaba en el intervalo normal de la eficacia ventilatoria, la mejora fue notable.

Un segundo paciente, un hombre de 77 años de edad, de peso normal, se administró a sí mismo cinco gramos de ribosa cuatro veces al día durante ocho semanas. Al inicio del estudio, su pendiente de VE era de 55,7 tras nueve minutos de ejercicio de simulación con cinta para andar. Al final del estudio, su pendiente de VE había disminuido hasta 45,2. También se sometió a prueba este paciente en la prueba de escalones. Se clasificó la prueba inicial como “buena” y se consideró subjetivamente que la segunda prueba fue “estupenda”.

Un tercer paciente, una mujer obesa de 72 años de edad, estaba con oxígeno nasal y se sometió a prueba con ejercicio simulado por fármacos. Tras la administración de cinco gramos de ribosa cuatro veces al día durante ocho semanas, su pendiente de VE disminuyó desde 63,0 hasta 35,2 y el tiempo de ejercicio simulado aumentó desde 7,43 minutos hasta 11,44 minutos. Pudo suspender el oxígeno. Aunque su VE estaba ahora en el intervalo normal, los resultados de prueba, aunque mejoraron, no se clasificaron subjetivamente como “buenos”.

2. Eficacia ventilatoria en pulmón reumatoide.

Las enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y sarcoidosis dan como resultado finalmente mala función pulmonar. La exposición a toxinas puede provocar déficits similares en la capacidad de respiración. Estos estados son crónicos y se recomienda a los pacientes que hagan tanto ejercicio como sea posible, pero muchos no están dispuestos a hacerlo debido a la fatiga, dificultad para respirar y jadeo.

Una mujer de 53 años de edad desarrolló artritis reumatoide en la década de 1970. En 1988 empezó a mostrar síntomas de pulmón reumatoide, empezó con el uso de inhaladores de alivio rápido tales como Albuterol® y se le hospitalizó por dificultad respiratoria tres veces en los siguientes cinco años. En ese momento, se le prescribió un inhalador esteroideo, Advair®, que alivió sus síntomas considerablemente, aunque todavía requería de un inhalador de alivio rápido varias veces por semana. En el año 2002, empezó la administración de ribosa, aproximadamente cinco gramos de dos a tres veces al día. En el plazo de un mes, pudo suspender el uso del inhalador de alivio rápido y realizar más ejercicio.

REIVINDICACIONES

1. D-ribosa para su uso en la mejora de la eficacia ventilatoria en sujetos que padecen enfermedad autoinmunitaria que da como resultado mala función pulmonar.

2. D-ribosa para su uso según la reivindicación 1, en la que la enfermedad autoinmunitaria es pulmón reumatoide.