

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 379**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2010** **E 10809044 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2504006**

54 Título: **Composiciones que comprenden aminoácidos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

30 Prioridad:

27.11.2009 IT TO20090932

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.05.2016

73 Titular/es:

**DETERMINANTS OF METABOLISM RESEARCH
LABORATORY S.R.L. (100.0%)**

**Via Marconi 1
29015 Castel San Giovanni (PC), IT**

72 Inventor/es:

**CONTI, FRANCO y
DIOGUARDI, FRANCESCO SAVERIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 572 379 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 aminoácidos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden aminoácidos que son adecuados para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mamíferos.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad del aparato respiratorio, caracterizada por una obstrucción irreversible de las vías respiratorias, de un grado que varía en función de la gravedad. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es habitualmente progresiva y está asociada a un estado de inflamación crónica del tejido pulmonar. La consecuencia a largo plazo es una remodelación total de los bronquios, lo que provoca una reducción considerable en la capacidad respiratoria.

15 La EPOC con frecuencia provoca un cambio en la conformación del cuerpo, que consiste en una pérdida de peso y de masa muscular. La prevalencia del bajo peso por debajo de lo normal es del 35-60 % en la EPOC de tipo moderada a grave, mientras que la prevalencia de la reducción de la masa muscular es de aproximadamente 20 % en formas clínicamente estables. Las alteraciones de la composición corporal tienen un impacto negativo en los órganos y las áreas corporales del paciente, reduciendo, en última instancia, la función respiratoria y de la musculatura periférica, la autonomía motora, la capacidad de defensa contra las infecciones, las funciones cognitivas, el estado de salud y la supervivencia, independientemente del grado de la obstrucción de las vías respiratorias. A los 10 años desde la aparición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica la tasa de supervivencia es del 40 %.

Numerosos factores concurren en las alteraciones de la composición corporal, desde la insuficiencia de la ingesta de calorías, especialmente en períodos de exacerbación aguda de la enfermedad, hasta alteraciones del equilibrio de proteínas a causa de la prevalencia del catabolismo de las proteínas en los procedimientos de síntesis de proteínas.

25 Dada la magnitud de la reducción pronosticada en las funciones vitales y esperanza de vida, numerosos estudios han investigado la mejor estrategia para permitir la prevención, corrección o limitación de la pérdida de peso, sobre todo, la pérdida de masa muscular, inducida por la EPOC y las investigaciones siguen en marcha. Fundamentalmente, estos estudios han adoptado tres enfoques: i) la intervención nutricional; ii) la intervención farmacológica; iii) la intervención nutricional-rehabilitación integrada.

Los tres enfoques actuales presentan, sin embargo, limitaciones importantes.

30 Los suplementos nutricionales a base de una ingesta calórica rica en proteínas mejoran el peso corporal y la función de la musculatura respiratoria. Sin embargo, la práctica clínica pone de relieve el hecho de que es muy poco probable que los pacientes con EPOC grave sean capaces de ingerir 2300-2500 kcal al día con la comida.

35 Las intervenciones farmacológicas han demostrado resultados muy limitados. Por ejemplo, el uso de megestrol, una molécula progestacional que tiene el efecto de estimular el apetito, induce un aumento de peso debido al aumento en la masa de grasa, pero no en la masa magra (muscular). Los esteroides anabólicos (hormona del crecimiento, testosterona, estanozolol, oxandrolona) inducen aumentos menores en la masa libre de grasa, pero no hay una clara mejoría del estado funcional y pulmonar.

40 Los suplementos nutricionales con aproximadamente 600 kcal, cuando se incluyen en un programa de rehabilitación respiratoria de 8 semanas de duración, pueden mejorar el peso, la masa muscular, la presión respiratoria máxima, la fuerza muscular, la capacidad para el ejercicio físico en pacientes con EPOC con bajo peso. Sin embargo, existe la limitación importante de que muchos pacientes no tienen la posibilidad de acceso a la rehabilitación llevada a cabo a nivel hospitalario o no logran realizar ejercicio físico intenso.

El documento WO 04/062656 desvela el uso de glutamato en combinación con un precursor de glutamato seleccionado entre leucina, valina, isoleucina y un cetóácido de los mismos para el tratamiento de la EPOC.

45 Kutsuzawa y col. Clinical Nutrition, 2009; 28:203-208 desvela el metabolismo muscular alterado de los pacientes con EPOC y especula que la suplementación con aminoácidos, especialmente con aminoácidos de cadena ramificada y/o glutamato podría aumentar la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC.

Ambos documentos no desvelan las composiciones de las presentes reivindicaciones

Sumario de la invención

50 El objetivo de la presente invención es indicar un enfoque terapéutico para la desnutrición en la EPOC que permita superar los inconvenientes de la técnica anterior. Dicho objetivo se consigue gracias a la utilización de composiciones a base de aminoácidos esenciales, diseñadas para administración oral, que tienen las características

recordadas en las reivindicaciones subsiguientes.

El fundamento para el uso de aminoácidos esenciales se basa en la evidencia científica de los estudios realizados en animales y en los seres humanos: los aminoácidos regulan el recambio de proteínas actuando sobre el metabolismo de las proteínas y sobre el metabolismo anaerobio destinado a la producción de energía esencial para la síntesis de proteínas y aumentando la actividad biológica de las hormonas anabólicas, tales como la insulina y el IGF-1.

Las composiciones de acuerdo con la invención son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos determinados por afecciones de EPOC grave y comprenden una mezcla de aminoácidos libres adecuados para un uso prolongado en el tiempo.

Los inventores, de hecho, han encontrado que la suplementación de aminoácidos libres, en particular, aminoácidos esenciales, es sorprendentemente eficaz en el tratamiento de pacientes ambulatorios con EPOC y con un cuadro respiratorio grave (VEF1 <40 % del valor teórico, hipercapnemia, hipoxemia), induciendo cambios significativos en términos de aumento en el peso y composición corporal, reducción del metabolismo anaerobio (evidenciado por la reducción de la concentración de ácido láctico en la sangre), aumento de la tensión de oxígeno en sangre, el aumento de la autonomía motora, la reducción de los trastornos cognitivos, la mejora de la percepción de la salud.

En consecuencia, la presente invención se refiere a composiciones a base de aminoácidos para el tratamiento de pacientes afectados por EPOC, que tiene como principales principios activos el aminoácido ramificado leucina en combinación con al menos uno de, y preferentemente ambos, los aminoácidos ramificados isoleucina y valina. En una realización particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden como principios activos principales los aminoácidos ramificados leucina, isoleucina y valina en combinación con al menos uno de, y preferentemente ambos, treonina y lisina.

Las composiciones de acuerdo con la invención se prevén preferentemente para el uso crónico o prolongado, es decir, con una administración prolongada preferentemente durante al menos 90 días (3 meses).

Una ventaja relacionada con el uso de las composiciones descritas en el presente documento reside en la alta tolerabilidad de la composición, la cual se puede administrar de forma prolongada. Otra ventaja importante de las composiciones que constituyen el objeto de la invención está representada por la simplicidad de uso de la misma para los pacientes tratados. Las composiciones se producen preferentemente, con o sin excipientes, de acuerdo con técnicas conocidas, en las formulaciones adecuadas para la administración oral. En una realización preferida, las composiciones descritas en el presente documento tienen un pH en solución acuosa comprendido entre 6,5 y 8,5, con o sin excipientes adecuados para la preparación de comprimidos, cápsulas, polvos, etc., mediante los cuales se pretende obtener una forma farmacológica adecuada para uso oral.

Las composiciones de aminoácidos de acuerdo con la invención, por tanto, resultan muy útiles para aquellos pacientes afectados por EPOC que no pueden someterse a rehabilitación, por ejemplo, debido a la dificultad de acceso a los centros de rehabilitación hospitalarios, o que no son capaces de llevar a cabo actividades intensas de ejercicio físico, por ejemplo, a causa de las complicaciones, gravedad de las afecciones clínicas o edad avanzada.

Otra ventaja relacionada con el uso de las composiciones descritas en el presente documento reside en el hecho de que el uso de los aminoácidos en forma libre permiten la producción de dichas composiciones a un coste industrial muy contenido en comparación con los fármacos de síntesis, a través de procedimientos ya conocidos y ampliamente usados en el sector de la preparación de composiciones a base de aminoácidos libres. El ámbito de aplicación de la invención puede por otra parte ampliarse a los aminoácidos obtenidos mediante ingeniería genética o con cualquier otro procedimiento artificial.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá ahora en detalle, puramente a modo de ejemplo no limitativo, con referencia también a las figuras adjuntas, en las que:

- La Figura 1 es una tabla que compara una serie de variables que se encuentran en un grupo de control CA, tratado con placebo y un grupo AA tratado con una mezcla de aminoácidos de acuerdo con la invención;
- Las Figuras 2 a 7 son diagramas que expresan gráficamente la evolución en el tiempo de algunas de las variables que aparecen en la Figura 1, para los dos grupos que constituyen el objeto del estudio

Descripción detallada de la realizaciones preferidas de la invención

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden, como principios activos principales, el aminoácido ramificado leucina en combinación con al menos uno de, y preferentemente ambos, los aminoácidos ramificados isoleucina y valina. Las relaciones molares preferidas de isoleucina y valina, con respecto a un mol de leucina, son las siguientes:

isoleucina: de 0,2 a 0,7, preferentemente de 0,4 a 0,6;

valina: de 0,2 a 0,8, preferentemente de 0,4 a 0,7.

Los inventores fueron capaces de verificar que la actividad de las mezclas se aumenta mediante la adición de los aminoácidos ramificados, al menos uno de, y preferentemente ambos de, los aminoácidos treonina y lisina. Más detalladamente, las relaciones molares preferidas de estos aminoácidos, con respecto a un mol de leucina, son las siguientes:

treonina: de 0,15 a 0,50, preferentemente de 0,2 a 0,45;

lisina: de 0,15 a 0,60, preferentemente de 0,3 a 0,55.

En particular, en la actualidad, los estudios realizados por los inventores han demostrado que las composiciones más eficaces son aquellas en las que, estableciendo en 1 la suma de leucina, isoleucina y valina, en las proporciones estequiométricas identificadas anteriormente, la suma de treonina y lisina está comprendida entre 0,10 y 0,50, una vez más referido al peso molar y preferentemente entre 0,25 y 0,45.

Los estudios realizados por los inventores han demostrado, además, que dichas composiciones resultan más activas en la presencia de uno o más de otros aminoácidos esenciales seleccionados de entre histidina, fenilalanina, metionina y triptófano. Si se establece en 1 la suma de leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina, la cantidad total de los otros aminoácidos esenciales puede oscilar entre 0,02 y 0,25, preferentemente de 0,05 a 0,15, de nuevo entendido como relación molar.

La suma de las cantidades de treonina y lisina, una vez más referido al peso molecular, es preferentemente menos que la suma de las cantidades individuales de los aminoácidos ramificados usados, pero mayor que la suma de las cantidades de los otros aminoácidos esenciales usados en las mezclas. Además, de nuevo preferentemente y referido al peso molecular:

- la cantidad de lisina es menos que las cantidades individuales de los aminoácidos ramificados, pero mayor que las cantidades individuales de cada uno de los otros aminoácidos esenciales usados en las mezclas (y, por lo tanto, también mayor que la suma de las cantidades individuales de dichos otros aminoácidos esenciales, sin tener en cuenta la treonina entre éstos);
- la cantidad de treonina es menor que las cantidades individuales de lisina y de los aminoácidos ramificados, pero mayor que las cantidades individuales de los otros aminoácidos esenciales usados en las mezclas, y mucho más preferentemente mayor que la suma de las cantidades individuales de los otros aminoácidos esenciales.

En el caso de uso de la metionina, la actividad de las mezclas se puede mejorar aún más por que prevé también la inclusión en la composición del aminoácido no esencial cistina (y/o cisteína), en una cantidad en moles de al menos igual a la de metionina, y preferentemente comprendida entre 150 % y 350 % de metionina.

Además de los aminoácidos indicados anteriormente, las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender también el aminoácido no esencial tirosina, cuya cantidad óptima estará comprendida entre 15 % y 50 %, preferentemente entre 20 % y 35 %, de la cantidad en moles de fenilalanina.

Aunque las composiciones pueden, posiblemente, comprender aminoácidos distintos de los indicados anteriormente, estos estarán en una cantidad total no mayor que 20 % de la cantidad total de los principios activos, y/o no mayor que 10 % por cada otro aminoácido individual (una vez más, en peso molar). Además, en particular, para los fines de preparación de las composiciones de acuerdo con la invención, preferentemente se evitan los aminoácidos serina, prolina, glicina, alanina, ácido glutámico y arginina, ya que pueden resultar contraproducentes o incluso perjudiciales en algunos casos.

Las cantidades administradas de las composiciones de acuerdo con la invención comprenden preferentemente entre aproximadamente 4 g/día y aproximadamente 12 g/día, más preferentemente, aproximadamente 8 a 10 g/día.

Los aminoácidos usados en la experimentación que ha llevado a la identificación de las relaciones indicadas son aquellos de tipo levógiro, que corresponden a los presentes en la naturaleza y se consideran, por lo tanto, que son la forma activa preferida. Sin embargo, los inventores han comprobado que también la forma racémica puede explicar la misma actividad, aunque en un grado proporcionalmente menor. Por supuesto, en el marco de la presente invención también tienen que ser considerados incluidos los derivados activos de los aminoácidos indicados, en particular sus sales.

Otras especificaciones, en términos de cantidades y relaciones entre los diversos aminoácidos previstas por las composiciones de acuerdo con la invención están contenidas en las reivindicaciones adjuntas, que forman una parte integral de la enseñanza técnica proporcionada en el presente documento en relación con la invención.

Aunque expresadas referidas al peso molecular (es decir, en moles), las proporciones indicadas también son aplicables, en términos generales, en el caso del cálculo referido al peso en gramos de los diferentes aminoácidos indicados (teniendo en cuenta, sin embargo, que la cantidad de lisina, expresada en gramos, puede ser mayor que las cantidades individuales de isoleucina y valina).

Ahora se incluyen, a modo de ejemplos no limitativos, la demostración de los efectos producidos en mamíferos por la administración crónica por vía oral de una composición de aminoácidos libres obtenida de acuerdo con la invención.

1. Materiales y procedimientos

- 5 Treinta y dos pacientes (25 varones) afectados por EPOC grave (VEF1/FVC <40 %), edad 75 ± 7 años fueron asignados al azar en dos grupos: un grupo de control CA, tratado con placebo y un grupo AA tratado con 8 g/día de una mezcla de aminoácidos (n = 16; grupo CA: 11 hombres y 5 mujeres; grupo AA: 14 hombres y 2 mujeres). Al comienzo del estudio (T1), después de un mes desde el comienzo del estudio (T2) y después de tres meses desde el inicio del estudio (T3), se midieron las variables, tales como el peso corporal, la masa libre de grasa
- 10 (procedimiento BIA), la concentración de lactato en plasma, la presión de oxígeno y dióxido de carbono (CO₂) en sangre, la actividad física, la función cognitiva y la percepción de la salud.

- A todas las variables analizadas se aplicaron los estadísticos descriptivos (media $\pm$ desviación estándar). Se compararon las características basales (tiempo T1) del grupo CA tratado con placebo con respecto al grupo AA tratado con los aminoácidos mediante la prueba t de Student para datos no apareados. Se aplicó un procedimiento de análisis de la varianza para mediciones repetidas con un factor (Grupo) para evaluar la evolución en el tiempo de todas las variables analizadas. La significación estadística se expresó como el valor de la interacción Tiempo* Grupo, analizando las diferentes evoluciones entre los pacientes que pertenecen al grupo CA o al grupo AA. Se aplicó el test post hoc de Bonferroni para evaluar posteriormente las diferencias entre los puntos en el tiempo dentro y entre las curvas.
- 15

- 20 Tras la asignación al azar, los pacientes caquéticos de los dos grupos CA y AA que habían demostrado tener características sustancialmente similares en términos de función pulmonar, peso y composición corporal, metabolismo músculo-esquelético, tipo de actividad física, función cognitiva y percepción de la salud.

Los pacientes del grupo AA recibieron un suplemento de 8 g/día de una mezcla de aminoácidos de acuerdo con los principios indicados anteriormente. La composición de la mezcla aparece en la Tabla 1 a continuación.

25 **TABLA 1**

Aminoácido	Peso molecular*	g/100 g	% respecto al total	% respecto al grupo
L-Leucina	131,17	31,2500	31,25 %	50,00 %
L-Isoleucina	131,17	15,6250	15,63 %	25,00 %
L-Valina	117,15	15,6250	15,63 %	25,00 %
Aminoácido ramificado		62,5000	62,50 %	100,00 %
L-Lisina	146,19	16,2500	16,25 %	65,00 %
L-Treonina	119,12	8,7500	8,75 %	35,00 %
Lisina + treonina		25,0000	25,00 %	100,00 %
L-Histidina	155,16	3,7500	3,75 %	46,88 %
L-Fenilalanina	165,19	2,5000	2,50 %	31,25 %
L-Metionina	149,21	1,2500	1,25 %	15,63 %
L-Triptófano	204,23	0,5000	0,50 %	6,25 %
Otros aminoácidos esenciales		8,0000	8,00 %	100,00 %
L-Tirosina	181,19	0,7500	0,75 %	
L-Cistina	240,30	3,7500	3,75 %	
Composición total		100,0000	100,00 %	
* De "Amino Acid, Nucleic Acids & Related Compounds - Specification/General Tests", 8ª Edición, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd,				

En la Tabla 2 siguiente, las cantidades en gramos de la composición que aparece en la Tabla 1 se expresan referido al peso molecular, es decir, en moles.

TABLA 2

Aminoácido	Peso molecular	Mol	% respecto al total	% respecto al grupo
L-Leucina	131,17	0,23824	31,97%	48,55%
L-Isoleucina	131,17	0,11912	15,98%	24,27%
L-Valina	117,15	0,13338	17,90%	27,18%
Aminoácido ramificado		0,49074	65,85%	100,00%
L-Lisina	146,19	0,11116	14,92%	60,21%
L-Treonina	119,12	0,07346	9,86%	39,79%
Lisina + treonina		0,18461	24,77%	100,00%
L-Histidina	155,16	0,02417	3,24%	48,21%
L-Fenilalanina	165,19	0,01513	2,03%	30,19%
L-Metionina	149,21	0,00838	1,12%	16,71%
L-Triptófano	204,23	0,00245	0,33%	4,88%
Otros aminoácidos esenciales		0,05013	6,73%	100,00%
L-Tirosina	181,19	0,00414	0,56%	
L-Cistina	240,30	0,01561	2,09%	
Composición total		0,74522	100,00%	

Como se puede observar a partir de la Tabla 1, las relaciones en peso entre leucina, isoleucina y valina son preferentemente 2:1:1. A partir de la Tabla 1 y la Tabla 2, puede además observarse cómo las cantidades individuales (peso en gramos o en moles) de histidina, fenilalanina, metionina y triptófano están preferentemente disminuidas (es decir, la histidina está en una cantidad mayor que la fenilalanina, la cual está en una cantidad mayor que la metionina, la cual está en una cantidad mayor que el triptófano) y la cantidad (en peso, en gramos, o en moles) de cistina (y/o cisteína) es preferentemente mayor que la de la tirosina.

2. Resultados

La evolución en el tiempo de las variables analizadas al final del estudio muestra cómo los pacientes del grupo AA, a diferencia de los del grupo CA, mejoraron progresivamente su estado nutricional, metabolismo muscular, pO₂, actividad física diaria, capacidad cognitiva y la percepción de la salud. Los valores de las variables analizadas, para los dos grupos CA y AA se comparan en forma tabulada en la Figura 1, donde:

- Los datos se expresan como media $\pm$ desviación estándar;
- Análisis estadístico: prueba ANOVA;
- T1 = basal; T2 = después de un mes; T3 = después de tres meses;
- pCO₂ = presión parcial de dióxido de carbono; pO₂ = presión parcial de oxígeno; sO₂ = saturación de oxígeno; VEF1 = volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CVF = capacidad vital forzada; MLG = masa libre de grasa; PC = peso corporal; IMCM = índice de masa corporal magra; IMC = índice de masa corporal; MMSE = prueba "Mini Examen del Estado Mental"; SGRQ = Cuestionario Respiratorio de St. George.

La evolución en el tiempo de algunas de las variables analizadas con respecto a los dos grupos se comparan, además, en forma gráfica en las Figuras 2-7, donde:

- meses = meses;
- Interacción Tiempo* Grupo = Interacción Tiempo* Grupo;
- curvas de línea continua = grupo CA; curvas de línea discontinua = grupo AA;
- albúmina = albúmina; lactato plasmático = lactato plasmático; peso = peso

Del examen de las figuras se puede observar, por ejemplo, cómo en el momento T3 los pacientes del grupo AA presentaban un aumento categórico, con respecto a los valores basales, tanto en el peso corporal (+6 kg, +11 %) como en la masa libre de grasa (+3,6 kg; +8,9 %), así como niveles reducidos de lactato plasmático (de $1,6 \pm 0,7$

μmol/l a $1,3 \pm 0,6$ μmol/l). Además, en conjunto de forma inesperada, en el momento T3 no se encontró un aumento categórico, con respecto a los valores basales de la presión de oxígeno en sangre (+4,6 mmHg; +75 %). Debe tenerse en cuenta cómo la mejora de la pO_2 no se asociaba a un aumento concomitante de la pCO_2 . En el momento T3, asociado además a la suplementación de aminoácidos, estaba un aumento de la autonomía física: la variable con respecto a la actividad física diaria (número de pasos) mejoró en 80 % en comparación con el valor basal. La síntesis de proteínas viscerales (albúmina) aumentó en los pacientes del grupo AA desde el valor basal de aproximadamente 32,7 g/l hasta el de 37 g/l (+ 4,3 g/l). El estudio también reveló que en los pacientes del grupo AA tanto las disfunciones cognitivas como la percepción negativa del estado de salud se redujeron significativamente.

El estudio muestra, en consecuencia, que la suplementación de aminoácidos en pacientes caquéticos afectados por EPOC se asocia a una mejora en el peso, composición corporal, metabolismo anaerobio muscular periférico, pO_2 , actividad física diaria, función cognitiva y percepción de la salud.

2.1 Composición corporal

El aumento de 3,6 kg en la MLG posterior a la suplementación con aminoácidos es sorprendente, si se compara con la ganancia generalmente obtenible después de 8 semanas de rehabilitación pulmonar de los pacientes (como promedio 1,1 kg en la MLG). El aumento en el peso corporal (+6 kg) es decididamente mayor que el resultante de las investigaciones previas basadas en el uso de megestrol (+3,2 kg después de 8 semanas de 800 mg/día de megestrol). Sin embargo, megestrol aumenta principalmente la masa grasa y no el tejido muscular.

Los mecanismos subyacentes a los efectos de los aminoácidos esenciales han de considerarse tanto directos como indirectos. Los aminoácidos esenciales estimulan directamente la síntesis de proteínas e inhiben la proteólisis en varios tejidos, entre ellos los músculos esqueléticos y el hígado. La actividad de los aminoácidos esenciales en estas áreas probablemente explica la mejora tanto en la MLG como en la síntesis de albúmina. La síntesis de proteínas promovida por los aminoácidos esenciales es independiente de la insulina, lo que constituye un aspecto importante para los pacientes con EPOC que exhiben resistencia a la insulina. Además, la estimulación del anabolismo de proteínas por los aminoácidos esenciales induce beneficios en pacientes caquéticos con niveles reducidos de circulación de las hormonas anabólicas, tales como la testosterona, la hormona del crecimiento y la somatomedina (factor de crecimiento similar a la insulina o IGF-1).

2.2 Metabolismo muscular

El estudio muestra cómo la administración de suplementos de aminoácidos esenciales se asocia a una reducción significativa de lactato en plasma, mientras que en los pacientes tratados con placebo se agrava la concentración de ácido.

La mejora en la formación de lactato puede ser un efecto de los aminoácidos esenciales en el metabolismo muscular, ya que pueden estimular la producción aeróbica de energía, tanto directamente, entrando en el ciclo aerobio, como sustrato alternativo, como indirectamente, desplazando a la derecha la reacción de lactato-piruvato. De esta manera, los aminoácidos esenciales, al reactivar el metabolismo aerobio, superan el bloqueo de la oxidación aerobia de glucosa causada por citocinas proinflamatorias.

2.3 Actividad física diaria

El estudio muestra la mejora progresiva de la actividad física diaria de los pacientes suplementados con aminoácidos esenciales a pesar de que la autonomía física sigue siendo limitada. El número total de pasos dados cada día por los pacientes del grupo AA fue de aproximadamente 1.140 después de tres meses de suplementación (en comparación con los 638 del valor basal en el tiempo T1).

La mejora de la actividad motora se puede atribuir a diversos factores, entre ellos, la mejora del estado nutricional, el metabolismo aerobio y el anabolismo corporal (albúmina). Estos factores también pueden mejorar la motivación del paciente en lo que se refiere a la actividad física. Un factor importante que mejora la actividad física es el aumento de la fuerza muscular inducida por aminoácidos esenciales.

2.4 Presión de oxígeno en sangre

La mejora progresiva de la pO_2 tras la suplementación con aminoácidos es sorprendente. Una posible explicación es que la mejora de la pO_2 es debido a la influencia de los aminoácidos sobre la función cardíaca, con la mejora de la distribución/flujo de la sangre pulmonar.

Una mejora de la pO_2 puede ser crucial para la evolución del estado de salud de los pacientes con EPOC en la medida en que reduce el estímulo para la producción de citocinas y reduce la liberación de interleucina 1 y del factor de necrosis tumoral alfa. La reducción de la hipoxemia crónica probablemente también contribuye al aumento de la MLG y del peso corporal en los pacientes.

2.5 Capacidad cognitiva y la percepción de la salud

Las mejoras en la capacidad cognitiva asociadas a la utilización de los aminoácidos esenciales pueden ser atribuidas tanto a una mejora de la pO_2 como a un aumento de la disponibilidad a nivel cerebral de los aminoácidos precursores de los neurotransmisores. El aumento de la presión de oxígeno en sangre aumenta la perfusión cerebral, la cual, en cambio, se reduce por la hipoxia crónica. Los aminoácidos esenciales usados en el estudio contienen numerosos precursores de los neurotransmisores cerebrales que juegan un papel importante en las capacidades cognitivas, funciones motoras y estado de ánimo. En particular, la norepinefrina, la dopamina y la epinefrina derivan de la tirosina, la serotonina del triptófano, la acetilcolina de la metionina y la histamina de la histidina.

- 5
- 10 La mejora en la percepción de la salud de los pacientes ha de considerarse un efecto del aumento del peso corporal y de la MLG, de la orientación anabólica corporal (síntesis de proteínas totales y albúmina), la mejora de la pO_2 y la reducción del deterioro cognitivo.

La mejora de las funciones cognitivas y la percepción de la salud tienen importantes consecuencias clínicas, que incluyen la mejora del cumplimiento de los pacientes con el tratamiento y el mantenimiento de su independencia con el tiempo.

- 15

3 Conclusiones

La mejora de amplio alcance documentada inducida por aminoácidos esenciales destaca su efecto plurisistémico y su versatilidad, haciendo de las composiciones de acuerdo con la invención, un instrumento válido para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en particular para el tratamiento de la desnutrición derivada de dicho estado patológico.

- 20

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto, particularmente pero no exclusivamente, un sujeto de edad avanzada.
- 5 2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es adecuada para administración oral.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la composición es adecuada para la administración crónica prolongada en el tiempo.
4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que
- 10
 - la relación molar leucina:isoleucina está comprendida en el intervalo de 1:0,2-0,7, preferentemente entre 1:0,4-0,6, y/o
 - la relación molar leucina:valina está comprendida en el intervalo de 1:0,2-0,8, preferentemente entre 1:0,4-0,7.
5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que
- 15
 - la relación molar leucina:treonina está comprendida en el intervalo de 1:0,15-0,50, preferentemente entre 1:0,20-0,45 y/o
 - la relación molar leucina:lisina está comprendida en el intervalo de 1:0,15-0,60, preferentemente entre 1:0,30-0,55.
6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación en peso leucina:isoleucina:valina es sustancialmente igual a 2:1:1.
- 20 7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que para una cantidad total de leucina, isoleucina y valina equivalente a un mol, la treonina y la lisina están en una relación molar total con respecto a la leucina, isoleucina y valina comprendida entre 0,10 y 0,50 (1:0,10-0,50), preferentemente entre 0,25 y 0,45 (1:0,25-0,45).
8. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición comprende además al menos uno de los siguientes aminoácidos: histidina, fenilalanina, metionina, triptófano, tirosina, cisteína, cistina.
- 25 9. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que para una cantidad total de leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina equivalente a un mol, la histidina, fenilalanina, metionina y triptófano están en una relación molar total con respecto a la leucina, isoleucina, valina, treonina y lisina comprendida entre 0,02 y 0,25 (1:0,02-0,25), preferentemente entre 0,05 y 0,15 (1:0,05-0,15).
- 30 10. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicha composición comprende metionina y cistina y/o cisteína, estando comprendida la relación molar metionina:cistina y/o cisteína en el intervalo de 1:1-3,5.
11. Composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicha composición comprende fenilalanina y tirosina, estando comprendida la relación molar fenilalanina:tirosina en el intervalo de 1:0,15-0,5, preferentemente 1:0,2-0,35.
- 35 12. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición está libre de arginina, serina, prolina, glicina, alanina y ácido glutámico.
13. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es adecuada para administración en una cantidad comprendida entre aproximadamente 4 y aproximadamente 12 g/día, preferentemente una cantidad comprendida entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 g/día.
- 40 14. Composición para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un sujeto, particularmente pero no exclusivamente, un sujeto de edad avanzada, comprendiendo la composición los siguientes principios activos principales:
- 45
 - el aminoácido ramificado leucina en combinación con al menos uno de, preferentemente ambos, los aminoácidos de cadena ramificada isoleucina y valina y
 - al menos uno de, preferentemente ambos, los aminoácidos esenciales treonina y lisina.

Fig. 1

Variables	Grupo del placebo			Grupo AA			Interacción
		T2 vs T1	T3 vs T1		T2 vs T1	T3 vs T1	
pCO ₂ (mmHg)	T 1	46,28±7,6		T 1	45,32±6		
	T 2	46,21±3,88	ns	T 2	46,32±5,22	ns	p=0,77
	T 3	45,47±4,87	ns	T 3	46±3,74	p=0,46	
pO ₂ (mmHg)	T 1	60,15±4,88		T 1	61,56±8,5		
	T 2	58,12±4,58	ns	T 2	62,20±6,28	ns	p=0,039
	T 3	57,14±4,14	ns	T 3	66,31±5,89	p=0,01	
sO ₂ (%)	T 1	94,32±0,96		T 1	94,6±1,86		
	T 2	93,98±1,71	ns	T 2	92,75±2,76	ns	p=0,75
	T 3	94±1,73	ns	T 3	94±2,42	p=0,04	
VEF1 (l/s)	T 1	0,84±0,15		T 1	0,90±0,22		
	T 2	0,78±0,16	ns	T 2	0,90±0,22	ns	p=0,58
	T 3	0,75±0,15	ns	T 3	0,86±0,16	p=0,46	
VEF1/CVF (%)	T 1	38±11,49		T 1	39,62±7,35		
	T 2	37,61±12,9	ns	T 2	39,5±7,20	ns	p=0,89
	T 3	36,13±10,33	ns	T 3	39,19±7,5	p=0,7	
Lactato plasmático (μmol/l)	T 1	1,73±0,27		T 1	1,65±0,70		
	T 2	1,8±0,35	ns	T 2	1,43±0,30	ns	p=0,07
	T 3	1,95±0,36	ns	T 3	1,3±0,57	p=0,023	
MLG (kg)	T 1	39,86±4,82		T 1	40,41±4		
	T 2	39,95±3	ns	T 2	41,56±4,51	ns	p=0,05
	T 3	39,73±2,78	ns	T 3	44±4,53	p=0,05	
PC (kg)	T 1	54,38±6,95		T 1	53,47±6,53		
	T 2	54±6,82	ns	T 2	55,4±8,44	ns	p=0,006
	T 3	53,31±5,77	ns	T 3	59±10	p=0,002	
IMCM (kg/m ²)	T 1	14,91±2		T 1	15,34±2		
	T 2	14,97±1,73	ns	T 2	15,7±1,51	ns	p=0,09
	T 3	14,89±1,63	ns	T 3	16,68±2	p=0,07	
IMC (kg/m ²)	T 1	20,21±1,80		T 1	20,16±1,43		
	T 2	20±1,65	ns	T 2	20,82±2,34	ns	p=0,006
	T 3	19,9±1,69	ns	T 3	22,26±2,68	p=0,002	
Etapas (n°)	T 1	609,81±454,72		T 1	638,8±661,8		
	T 2	651,94±557,88	ns	T 2	880,20±836,60	ns	p=0,0027
	T 3	562,88±601,87	ns	T 3	1140,53±524,39	p=0,01	
Proteína sérica total (g/l)	T 1	61,57±5,15		T 1	62,20±2,66		
	T 2	60,35±5,17	ns	T 2	63,83±3,96	ns	p=0,12
	T 3	60,94±5,12	ns	T 3	65±3,57	p=0,041	
Albumina sérica (g/l)	T 1	33,16±2,71		T 1	32,94±3,67		
	T 2	32,49±3,43	ns	T 2	35,14±3,51	p=0,001	p<0,001
	T 3	33,28±4,39	ns	T 3	37,22±2,86	p=0,001	
MMSE (puntuación)	T 1	20,19±3,52		T 1	19,13±4,6		
	T 2	19,62±3,59	ns	T 2	19±3,9	ns	p=0,011
	T 3	19,44±3,68	ns	T 3	20,75±3,92	p=0,011	
SGRQ (puntuación)	T 1	71,44±6,98		T 1	72,25±8,52		
	T 2	72,81±7	ns	T 2	69,56±9,41	p=0,01	p<0,001
	T 3	-	ns	T 3	-	-	

Fig. 2

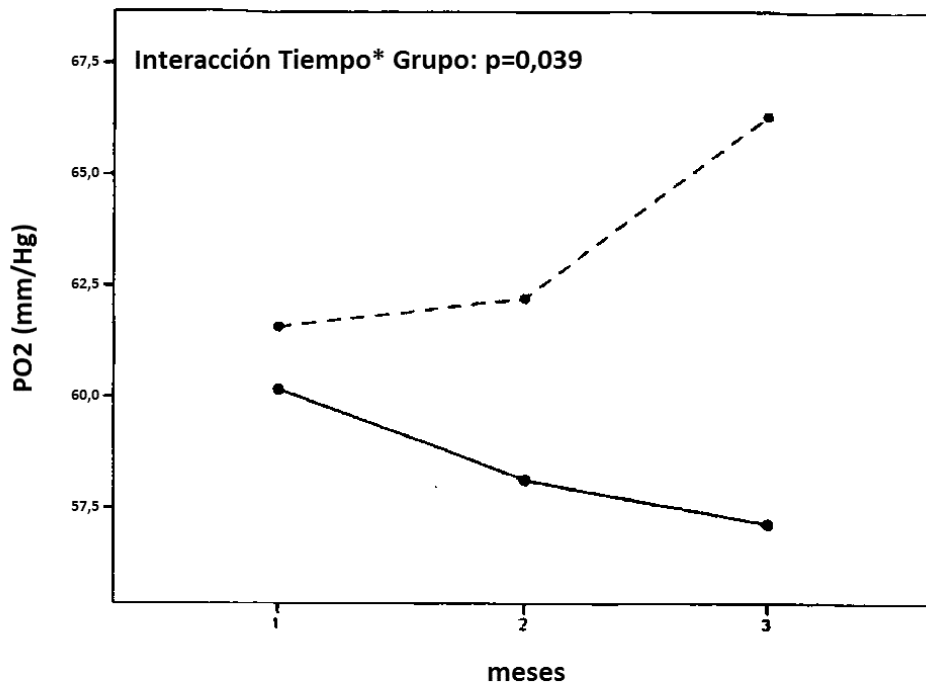


Fig. 3

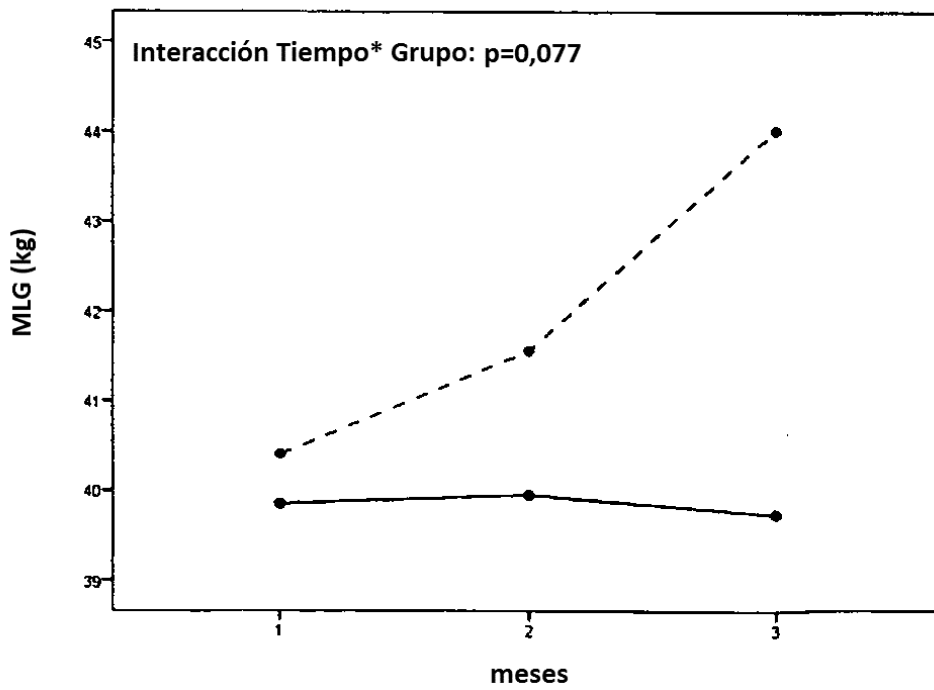


Fig. 4

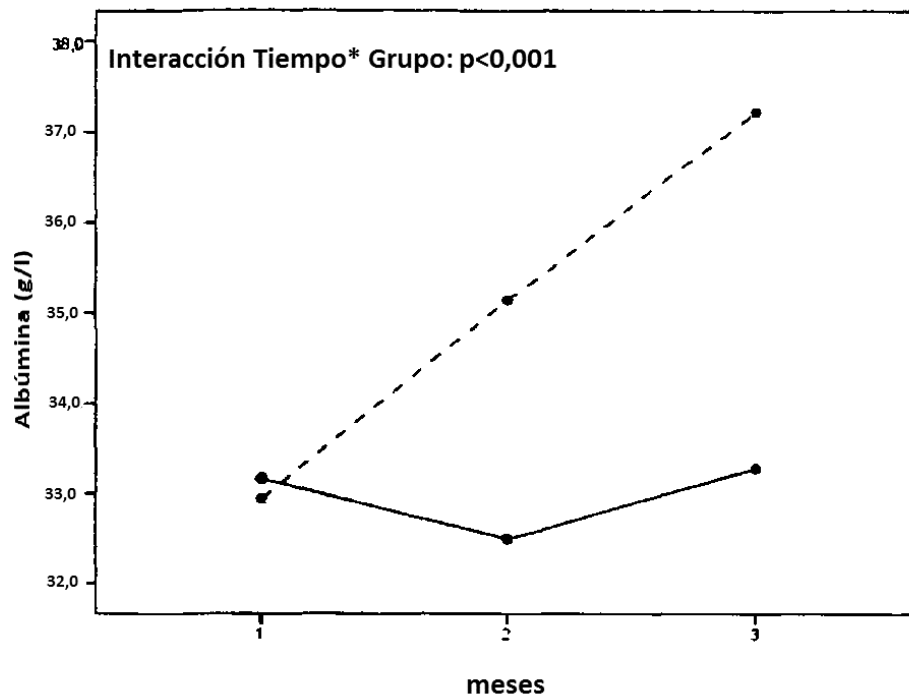


Fig. 5

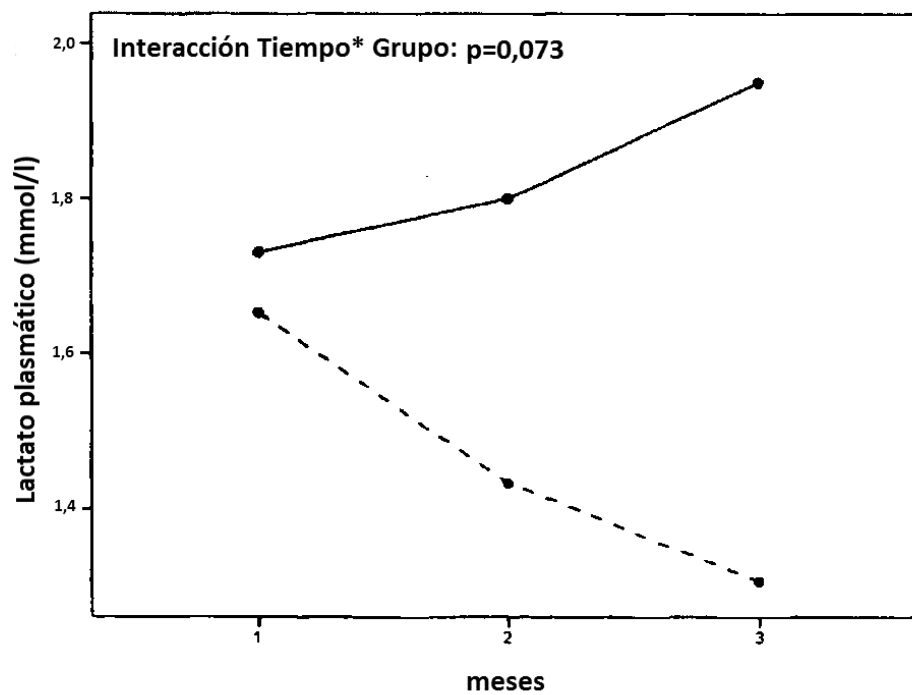


Fig. 6

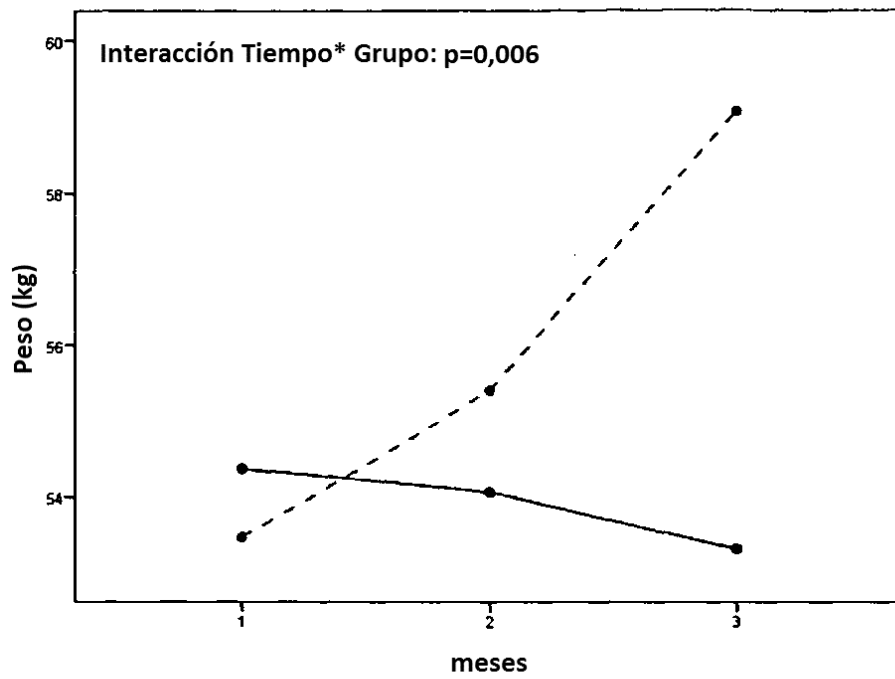


Fig. 7

