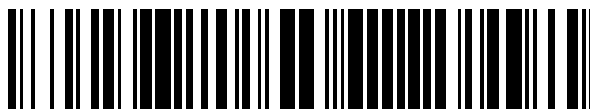


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 627**

51 Int. Cl.:

A61P 25/20	(2006.01) A61K 31/455	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01) A61K 31/525	(2006.01)
A61K 31/7004	(2006.01) A61K 31/7084	(2006.01)
A61K 31/711	(2006.01) A61K 31/714	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	
A61K 31/122	(2006.01)	
A61K 31/194	(2006.01)	
A61K 31/197	(2006.01)	
A61K 31/375	(2006.01)	
A61K 31/405	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2013 PCT/EP2013/060541**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174882**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2013 E 13724273 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2852438**

54 Título: **Composiciones para tratar desórdenes del ritmo circadiano**

30 Prioridad:

23.05.2012 DE 102012104451

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

12.12.2016

73 Titular/es:

**RUHLMANN, JÜRGEN (100.0%)
Lindenweg 26
53125 Bonn, DE**

72 Inventor/es:

**RUHLMANN, BENJAMIN JÜRGEN y
RUHLMANN, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 593 627 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).

Composiciones para tratar desórdenes del ritmo circadiano**Descripción**

[0001] La presente invención se refiere a una composición que comprende NADH y D-galactosa para tratar un trastorno del ritmo circadiano y, en particular, se refiere al uso de una combinación específica de vitaminas, coenzimas, minerales y galactosa para facilitar la sincronización de un ritmo circadiano, en particular el jet lag.

[0002] En relación con la alteración de los ritmos circadianos, existen desplazamientos de tiempo por rutas de larga distancia, el trabajo por turnos, el trabajo en condiciones extremas con ritmos de sueño-vigilia artificiales en el primer plano.

[0003] Se sabe que melatonina se aplica como medicamento para la adaptación rápida a los cambios de tiempo, p. ej. rutas de larga duración. La melatonina es un derivado de triptófano, produciéndose por la llamada glándula pineal. En los pinealocitos, las células de esta glándula, el triptófano se convierte a melatonina en la sangre durante varios pasos biosintéticos. La melatonina existe en los EE.UU. como un suplemento dietético, pero no como producto médico. En la República Federal de Alemania suplementos de melatonina no están disponibles en el mercado libre, salvo en la forma de la droga Circadina. La combinación de las sustancias anteriores estimula, entre otras cosas, la formación de melatonina. Por lo que se sabe actualmente, la melatonina tiene el efecto descrito anteriormente debido a las siguientes explicaciones mecanicistas: La circulación en el flujo sanguíneo, la melatonina actúa principalmente en los sitios de unión centrales en ciertas áreas del hipotálamo y la hipófisis anterior. Por lo que se sabe, las concentraciones humanas de melatonina en el suero un patrón circadiano con altas concentraciones en la noche y bajas durante el día. Este patrón es producido por la inervación simétrica de la glándula pineal. El ciclo diario de luz-oscuridad se percibe en los mamíferos a través de la retina. Esta información se reenvía finalmente neuronalmente a través del tracto retinohipotalámico al núcleo supraquiasmático (SCH), el llamado reloj circadiano. Después de puntos de conmutación adicionales, fibras simpáticas posganglionares alcanzan a partir allí, las cuales tienen su origen en el ganglio cervical superior (SCG), la glándula pineal. Durante la fase de oscuridad, estas fibras son estimuladas por la actividad de SCH, lo que conduce a una liberación de la noradrenalina del neurotransmisor en las terminaciones nerviosas del órgano pineal. La noradrenalina interactúa con los receptores predominantemente beta-adrenérgicos en la membrana de los pinealocitos y estimula la actividad N-acetiltransferasa en el sistema de segunda de medición de cAMP. Esta reacción expone según el conocimiento actual el paso limitante de la síntesis de melatonina.

[0004] En el sistema de melatonina descrito anteriormente, la luz actúa como un tejido de tiempo, sincronizando el ritmo circadiano. Cuando se expone a la luz, hay un ajuste de la liberación de noradrenalina. Esto resulta en la inhibición de la síntesis de melatonina y así sigue un descenso en la concentración de melatonina en la sangre. En los seres humanos, la melatonina tiene una vida media de aproximadamente 35 a 50 minutos en suero. Por lo tanto, la melatonina actúa como una señal endócrina a lo largo de la noche, ya que la duración de la entrega nocturna de melatonina es proporcional a la duración de la fase oscura. El organismo es capaz de determinar a partir del perfil de melatonina el día y la estación en que se encuentra. En los seres humanos, los cuales muestran ajustes estacionales menos pronunciados que los animales, la melatonina desempeña principalmente un papel en la regulación del ciclo sueño-vigilia, por lo que la melatonina se utiliza efectivamente para la facilitación de la adaptación a los vuelos de largo recorrido, es decir, en el llamado jet lag (ARENDT, J., ALDHOUS M. MARKS M. (1987): Some effects of jet-lag and their treatment by melatonin; *Ergonomics* 30: 1393-1397 (1987); ARENDT J., ALDHOUS M. MARKS V. (1986): Alleviation of jet-lag by melatonin: preliminary results of controlled double-blind trial, *BMJ* 292: 1170.

[0005] En US 2003/0021772 A1 es conocido que NADH solo se aplica para la mitigación de la privación del sueño o jet lag.

[0006] El objeto de la presente invención es proporcionar una alternativa posible a la melatonina o NADH solo como medio de adaptación a un temporizador externo.

[0007] Este objeto se consigue por la composición reproducida en la reivindicación 1.

[0008] Según la invención, se ha reconocido que una composición que comprende NADH y D-galactosa para el tratamiento de una alteración del ritmo circadiano es adecuada y facilita la sincronización del ritmo circadiano con un temporizador externo, como en ciclos de luz-oscuridad, cambios del ritmo circadiano, cambios de tiempo retardado, como en rutas de larga distancia y el llamado jet lag.

[0009] Sin embargo, el uso de la combinación arriba mencionada también es adecuado para, por ejemplo, el empleo en el caso de cambios forzados de los del ritmo de actividad entre los trabajadores por turnos.

[0010] NADH es una coenzima, y la forma reducida de alta energía de NAD⁺. Se utiliza en el metabolismo oxidativo como una coenzima de energía de la cadena respiratoria, generándose ATP. En la oxidación de NADH se emite este electrón y se transmite de este modo dentro de la reacción de hidrógeno intracelular en el oxígeno,

generándose NAD⁺ y agua. NAD⁺ es, entre otras cosas, también una coenzima de, por ejemplo, la deshidrogenasa de alcohol, la cual oxida el alcohol. NAD⁺ también se produce en el cuerpo por una parte por niacina (vitamina B3, ácido nicotínico) o nicotinamida y por otra parte también por los productos de degradación del aminoácido triptófano.

5 **[0011]** Estos dos materiales de partida son esenciales, por lo que deficiencias de NAD⁺ son posibles, lo cual es poco común debido a la redundancia de las dos vías metabólicas.

[0012] Debido a la presente reducción de la ingesta de niacina y triptófano, espejos NAD⁺ normales aparecen con mayor frecuencia.

10 **[0013]** NADH es uno de los antioxidantes más fuertes, cuyo efecto consiste en, por un lado, detener o retrasar los procesos de oxidación en el cuerpo, es decir, procesos de degradación y, por otra parte, interceptar sustancias corrosivas o dañinas para la célula procedentes del ambiente.

15 Especialmente en la producción de energía, NADH juega un papel fundamental, siendo el transportador de electrones más importante en los procesos de producción de energía. Sin el efecto de NADH, el ser humano no puede movilizar de manera óptima su energía. Se siente energizado, cansado y agotado. Debido a nuestra actual forma de vida/nutrición, el suministro de NADH ya no está suficientemente asegurada. Por ejemplo, una gran cantidad del efecto NADH se pierde durante la cocción de carne y verduras.

20 **[0014]** Cuánto más NADH la célula tenga disponible, más energía la célula puede producir.

[0015] La producción de las "hormonas de felicidad" corporales dopamina y norepinefrina se estimula o acelera con NADH. Esto tiene una influencia significativa en la concentración y el rendimiento individual del estado de ánimo general, la motivación y el potencial individual de energía, mejorándose la capacidad de rendimiento. NADH reduce el jet lag, puede compensar la falta de sueño y también aumentar la libido. Ya que NADH combate radicales libres con mayor eficacia, las células del cuerpo se protegen de modo sostenible (Prof. de Literatura Dr. J. Birkmayer: NADH (Coenzima 1), la función biológica y aplicaciones terapéuticas, DVD-Wissen.com).

30 **[0016]** La galactosa es una forma natural de azúcares simples. La galactosa, a diferencia de la glucosa, puede funcionar independientemente de la insulina a través de un gradiente de concentración en la célula, especialmente en las células cerebrales. Allí, la galactosa se convierte total y rápidamente en glucosa, la cual mejora el funcionamiento cerebral.

35 **[0017]** En particular, se ha encontrado que la composición es particularmente eficaz si comprende además al menos una o más sustancias del grupo que consisten de L-triptófano, ácido nicotínico o nicotinamida (vitamina B3), vitamina B2, vitamina B12, magnesio, L- carnitina, coenzima Q10, vitamina C o aquellas que comprenden precursores de los anteriores.

40 **[0018]** Entre los antecedentes se comprenden particularmente "precursores" de las sustancias que son convertidos por el cuerpo en las citadas sustancias.

45 **[0019]** El triptófano es un aminoácido aromático y parte de proteínas y péptidos. No puede ser producido en el organismo humano, esto depende de la ingesta dietética. L-triptófano es el precursor de la serotonina. Estrés - y por lo tanto el aumento de los niveles de cortisol condicionalmente - conduce a la activación de la enzima reductora de triptófano Triptófano-Pirrolasa. Una sobredosis de L-triptófano es muy difícil, porque el propio L-triptófano es el activador principal de su enzima degradante de Triptófano-Pirrolasa.

50 **[0020]** Ácido nicotínico o niacina se conoce como una vitamina del complejo B. Se encuentra en todas las células vivas y es un elemento importante de diferentes coenzimas, en esta forma, es esencial para el metabolismo de proteínas, grasas e hidratos de carbono. El ácido nicotínico tiene un efecto antioxidante y, entre otras cosas, es también importante para la regeneración de los músculos de la piel, los nervios y el ADN. El requerimiento diario promedio es para las mujeres de 13 a 15 mg y para los hombres de 15 a 20 mg.

55 **[0021]** La coenzima Q10 o ubiquinona 10 es absorbida en parte a través de la dieta, aunque también se produce en el mismo cuerpo. Está implicada como coenzima en la fosforilación oxidativa, generándose alrededor del 95% de la energía total del cuerpo (ATP) en el contexto de "reacción de detonación de gas controlada". Los electrones para la reducción de ubiquinona provienen de la oxidación de NADH.

60 **[0022]** La vitamina del complejo B: En este grupo de vitaminas, ocho vitaminas se combinan, todos los cuales sirven como precursores de coenzimas. Hay B1-tiamina, B2, riboflavina, B6 piridoxina, B12 cobalamina, B7 biotina, B9 ácido fólico, B5 ácido nicotínico y B3 ácido pantoténico.

65 **[0023]** La vitamina C es un agente de barrido de radicales libres y tiene un efecto antioxidante, es una coenzima importante es una enzima en la biosíntesis de la proteína colágeno. También convierte prolina en hidroxiprolina, que es esencial para la estructura de colágeno estable. La vitamina C es un importante cofactor en la hidroxilación de esteroides, también juega un papel importante en la construcción de aminoácidos tales como L-tirosina. Además, es

necesario en la conversión de dopamina a noradrenalina en el metabolismo del colesterol y la biosíntesis de carnitina. Con niacina y vitamina B6, la Vitamina C controla la producción de L-carnitina, que se requiere para la quema de grasa en los músculos. Por otra parte, favorece la absorción de hierro en el intestino delgado.

[0024] El magnesio es esencial para todos los organismos. Está implicado en aproximadamente 300 reacciones enzimáticas como componente de enzima o coenzima. Los iones de magnesio actúan como un segundo mensajero en el sistema inmune. La deficiencia de magnesio provoca en los seres humanos, entre otras cosas, el dolor de cabeza, falta de concentración, fatiga, debilidad generalizada, arritmias cardíacas y espasmos musculares. La deficiencia moderada puede, entre otras cosas, ocurrir en deportes competitivos.

[0025] Hasta la fecha, se sabe cómo las sustancias individuales que se mencionan actúan por sí mismas. Hasta ahora, sin embargo, aún no es conocido que la combinación de estas sustancias elimina rápidamente las quejas más comunes de jet lag, como la fatiga, mareos, cambios de humor, pérdida de apetito, disminución de rendimiento en actividades físicas, manuales y cognitivas e interrupciones del sueño.

[0026] La vitamina B2, la vitamina B12, la vitamina B3, magnesio, coenzima Q10, triptófano son sustancias necesarias que activan el metabolismo mitocondrial. Por ejemplo, hay en la cadena respiratoria 3 de 5 reacciones en las que Q10 está involucrada. Sin magnesio, la ATP no puede generarse. La carnitina es necesaria en la membrana mitocondrial para la estabilización y las grasas sólo se pueden introducir en las mitocondrias por medio de carnitina, por lo tanto, de este modo mejora el metabolismo energético.

[0027] Galactosa se introduce en el metabolismo de los carbohidratos de un modo inmediatamente eficaz, independientemente de la insulina. La vitamina C actúa en todos los niveles como un antioxidante. Dado que el cerebro tiene un menor número de factores de protección, está protegido contra los procesos oxidativos por Q10, vitamina C.

[0028] Preferiblemente, el ciclo externo de luz-oscuridad incluye: el ritmo día-noche, los cambios de tiempo, especialmente después de rutas de larga distancia, en particular jet lag, temporizadores sociales, en particular los cambios forzados en el ritmo de actividad en el trabajo por turnos.

[0029] La composición es muy adecuada para la preparación de un suplemento dietético, tanto en forma sólida, como en forma líquida o en polvo.

[0030] Los suplementos dietéticos adecuados que contienen la combinación de la invención son adecuados para la ingestión para el tratamiento de un trastorno del ritmo circadiano.

[0031] En una realización particularmente preferida, los componentes individuales están en la composición en las siguientes relaciones molares:

Componente	Relación
NADH	91 - 121
Vitamina B2	537 - 716
Vitamina B3	125 - 166
Vitamina B12	1
Vitamina C	1912 - 3059
Galactosa	22.450 - 29.933
Citrado de magnesio	220 - 439
Triptófano	990 - 2641
Carnitina	2510 - 5020
Q10 activada	78 - 125

Una realización particularmente preferida de la composición según la invención comprende las siguientes gamas de cantidades de los componentes individuales:

[0032]

5	NADH	30 - 90 mg
	Vitamina B2	100 - 300 mg
	Vitamina B3	50 - 150 mg (como inositol - actúa de modo retardado)
10	Vitamina B12	500 - 2000 µg (como Hidroxicobalamina)
	Vitamina C	200 - 500 mg
	Galactosa	2 - 6 g
	Citrado de magnesio	100 - 200 mg
	Triptófano	200 - 500 mg
	Carnitina	300 - 600 mg
15	Q10 activada	40 - 100 mg

La aplicación de las siguientes sustancias con las correspondientes concentraciones ha demostrado reducir los síntomas del jet lag:

[0033]

25	NADH	30 mg
	Vitamina B2	200 mg
	Vitamina B3	100 mg (como inositol - actúa de modo retardado)
30	Vitamina B12	1000 µg (como Hidroxicobalamina)
	Vitamina C	250 mg
	Galactosa	4 g
	Citrado de magnesio	150 mg
	Triptófano	250 mg
	Carnitina	500 mg
35	Q10 activada	40 mg

[0034] Especialmente preferidos son estos componentes y cantidades en al menos 30 ml de líquido, especialmente agua, se disolvió más preferiblemente de 60 ml.

[0035] La eficacia de la combinación anterior era en el contexto de la utilización de la invención para facilitar la sincronización de un ritmo circadiano con un temporizador externo en personas de ensayo voluntarias detectadas.

[0036] El uso de la invención se examinó en voluntarios humanos para rutas de larga distancia de la República Federal de Alemania a EE.UU. y China.

[0037] La dosis se llevó a cabo en puntos de vista bioquímicos y en línea con la recomendación de preparaciones comercialmente disponibles.

[0038] Se informó subjetivamente que todos los voluntarios alcanzaron la diferencia temporal de - 9 horas (Los Angeles, Las Vegas) hasta + 7 horas (Hong Kong) dentro de uno a dos días, como se evidencia por un lado, mediante los nuevamente adaptados ritmos de sueño, y, por el contrario, por una mejora significativa en el rendimiento físico, y exigencias (manuales) y cognitivas, el rápido deterioro de la fatiga y pérdida de apetito, ya entre una media hora y una hora después de tomar la combinación fármacológica de la invención.

[0039] Todos los sujetos fueron sometidos a un cambio temporal en rutas de larga duración de Frankfurt a Los Ángeles (- 9 horas) y otros diez voluntarios que vieron un cambio de hora de - 7 horas (ruta de larga distancia de Frankfurt a Hong Kong), tomaron la combinación y dosificación de los preparados mencionados de acuerdo con la invención después de llegar al destino y a la mañana siguiente, después del desayuno.

[0040] Todos los sujetos tenían una estancia mínima de cinco días. Después de volver a casa, tomaron de nuevo la combinación de fármacos de acuerdo con la invención inmediatamente después de la llegada y después del desayuno al día siguiente, respectivamente.

[0041] Informaron unánimemente y de forma independiente de una adaptación sin problemas al nuevo horario dentro de uno o dos días, así como de una mejora significativa del rendimiento en las demandas físicas, manuales y

de comunicación, el rápido deterioro de la fatiga y una normalización del apetito una media hora a una hora después de tomar la combinación de fármacos de la invención, tanto después de la llegada como después del regreso.

[0042] Para poner a prueba la eficacia de la combinación de NADH y galactosa, se demostró del mismo modo que anteriormente el uso de la invención para facilitar la sincronización de un ritmo circadiano con un temporizador externo en voluntarios.

[0043] El uso de una combinación de 40 mg de NADH y 4g de galactosa (con aditivos aromáticos adicionales para el sabor) se puso a prueba una vez más en 23 voluntarios humanos para rutas de larga distancia de la República Federal de Alemania a los EE.UU. y Asia.

[0044] Todos los sujetos se quejaron de trastornos del estado de ánimo comunes al jet lag. De allí que se valoró subjetivamente el insomnio, fatiga aguda, mareos, cambios de humor, pérdida de apetito, disminución del rendimiento físico y mental en una escala de 1 (muy débil o ausente) a 6 (muy fuerte). La clasificación de los trastornos osciló entre 3 y 6 de la escala. Sólo el apetito fluctuó entre 1 y 3 de la escala.

[0045] Después de llegar a su destino, todos los sujetos tomaron la combinación especificada de NADH y galactosa.

[0046] Informaron por unanimidad e independientemente los unos de los otros de la mejora de trastornos del estado de ánimo en 1 hasta 2 puntos en la escala.

Reivindicaciones

1. Composición que comprende NADH y D-galactosa para su uso en el tratamiento de un trastorno del ritmo circadiano.

2. Composición para su uso según la reivindicación 1, que comprende además vitaminas y/o coenzimas y/o minerales.

3. Composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, que comprende además al menos una o más sustancias del grupo que consiste de ácido L-triptófano, nicotínico o nicotinamida, vitamina B12, vitamina B2, L-carnitina, magnesio, coenzima Q10, vitamina C, o precursores de los mismos.

4. Composición para su uso según la reivindicación 3, **caracterizado porque** la composición comprende 30 mg de NADH, 200 mg de vitamina B2, 100 mg de vitamina B3 como nicotinato de inositol, 1.000 µg de vitamina B12 como hidroxicobalamina, 250 mg de vitamina C, 4 g de galactosa, 150 mg de magnesio como de citrato, 500 mg de triptófano, 500 mg de carnitina, y 100 mg de coenzima Q10 (activado).

5. Complemento alimenticio que contiene una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de un trastorno del ritmo circadiano.