

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 248**

51 Int. Cl.:

A61Q 90/00 (2009.01)
A61K 31/132 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A23L 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2013** **E 13306618 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016** **EP 2875736**

54 Título: **N-Carbamoilputrescina para mejorar la síntesis de proteínas musculares**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.01.2017

73 Titular/es:

CITRAGE (100.0%)
94 avenue du Général de Gaulle
94019 Créteil, FR

72 Inventor/es:

DE BANDT, JEAN-PASCAL;
CYNOBER, LUC;
RAMANI, DAVID y
GARBAY, CHRISTIANE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 596 248 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

N-Carbamoilputrescina para mejorar la síntesis de proteínas musculares

5 La presente invención se refiere al campo de los suplementos y medicamentos alimentarios de soporte del metabolismo muscular, más precisamente a la síntesis de proteínas musculares. En particular, la invención se refiere a una composición que comprende N-carbamoilputrescina (NCP). La invención se refiere además al uso no terapéutico de la N-carbamoilputrescina (NCP) para mejorar la síntesis de proteína muscular en un sujeto. Además, la invención también se refiere a la N-carbamoilputrescina para su uso como medicamento.

10 El metabolismo muscular se ve afectado por muchos procesos diferentes, tales como la actividad física y la edad. Por ejemplo, la síntesis de proteína muscular se incrementa por un nivel elevado de ejercicio físico, como en el caso de los atletas. También se sabe que la síntesis de proteínas musculares es más importante en los niños durante el crecimiento que en los adultos. De hecho, durante el crecimiento y hasta que son adultos, los niños adquieren una gran masa muscular, en su mayor parte músculo esquelético rico en fibras de tipo I, también denominados músculos ricos en fibras de contracción lenta. El enriquecimiento muscular de fibras de tipo I se ve favorecida por el ejercicio de resistencia y se pierde por la falta de actividad física. El enriquecimiento muscular de fibras de tipo I se considera un factor favorable en la prevención del síndrome metabólico y trastornos relacionados.

15 Se ha comprobado que diferentes productos promueven la síntesis de proteínas. Sin embargo, las fibras musculares esqueléticas no son todas iguales. De hecho, en comparación con los músculos de contracción rápida, los músculos de contracción lenta suelen tener un bajo nivel de actividad de la ATPasa, una velocidad de contracción más lenta con una capacidad glucolítica menos desarrollada. Se ha demostrado que tienen altas concentraciones de enzimas mitocondriales, por lo que son resistentes a la fatiga. Es importante destacar que la investigación ha demostrado que la síntesis de proteínas está regulada de manera diferente en función del tipo de fibra muscular (Goodman et al.; PLoS One; 7 (5); 2012). A pesar de este hecho muy conocido, aún no se ha descubierto un producto que pueda incrementar la síntesis de proteínas musculares específicamente en los músculos ricos en fibras de contracción lenta. Por otra parte, la mayoría de los productos existentes han demostrado efectos adversos y probablemente no serían seguros para un niño.

20 La patente EP 2 583 566, por ejemplo, desvela micelas de proteína de suero, susceptibles de incrementar la masa muscular y el rendimiento. Sin embargo, aunque las micelas de proteína de suero representan una forma optimizada de suministro de proteínas, no promueven la síntesis de proteínas a largo plazo y no mejoran específicamente la síntesis de proteínas de las fibras musculares de tipo I, ni la masa muscular ni el rendimiento en los músculos ricos en fibras de contracción lenta. Además, las altas dosis de proteína de suero pueden causar algunos efectos secundarios como el aumento de los movimientos intestinales, náuseas, sed y pueden comprometer la función renal a largo plazo.

25 El documento WO 2001/056402 desvela un suplemento alimentario a base de ácido alfa-lipoico capaz de incrementar la masa muscular magra y la fuerza, sin embargo, no parece que este aumento ocurra específicamente en los músculos ricos en fibras de contracción lenta. Por otra parte, el ácido alfa-lipoico puede inducir erupciones en la piel en los seres humanos. Además, se recomienda que las personas con diabetes pongan especial cuidado al tomar ácido alfa-lipoico ya que afecta a la regulación del azúcar en la sangre.

30 Algunos productos destinados a incrementar la masa muscular reivindican presentar pocos o ningún efecto secundario. Por ejemplo, el documento FR 2 907 011 desvela que el uso de citrulina incrementa la síntesis de proteínas en el músculo sin ningún efecto secundario. Sin embargo, la administración de citrulina no parece permitir un aumento de la síntesis de proteína, específicamente en fibras musculares de tipo I.

35 Por lo tanto, hasta la fecha, ningún producto ha demostrado ser capaz de facilitar o mejorar la síntesis de proteínas musculares específicamente en los músculos ricos en fibras de contracción lenta, con baja o nula toxicidad.

40 Así, existe la necesidad de mejorar las composiciones para aumentar la síntesis de proteína muscular en un sujeto, que no presente efectos adversos y que estén dirigidas preferentemente a los músculos esqueléticos.

45 Por otro lado, la mayoría de los trastornos asociados a la pérdida de masa muscular y en particular, a la pérdida que se produce con el envejecimiento, actualmente no tienen cura y los pacientes obviamente se podrían beneficiar de cualquier medicamento capaz de prevenir o tratar estos trastornos.

50 Por lo tanto, también hay una necesidad de medicamentos para la prevención o el tratamiento de trastornos asociados a la pérdida de masa muscular.

Descripción

65 Los inventores han descubierto que la administración de N-carbamoilputrescina (en lo sucesivo compuesto de fórmula (I)) a mamíferos puede mejorar la síntesis de proteínas en el músculo. Los inventores descubrieron que la

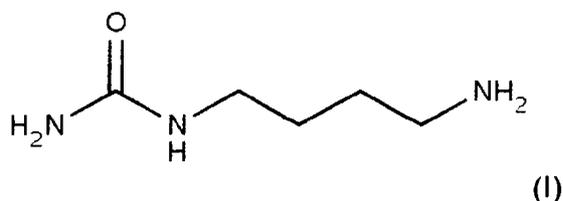
administración de N-carbamoilputrescina incrementa la síntesis de proteínas en los músculos, más en particular en los músculos ricos en fibras de contracción lenta. Curiosamente, no se observaron efectos secundarios después de la administración de N-carbamoilputrescina.

5 Este resultado fue inesperado e impredecible en vista del estado actual de la técnica ya que hasta ahora no se han descrito dichas propiedades para otros compuestos. Por otra parte, aunque se sabe que la N-carbamoilputrescina está presente en plantas y bacterias (Janowitz et al., FEBS Lett., 544 (1-3): 258-61, 2003), no hay evidencias de su presencia en los tejidos de mamíferos (Ramani et al., Anal Biochem, 423 (1): 54-60, 2012). Por consiguiente, era muy poco probable que jugase un papel fisiológico en la síntesis de proteínas musculares.

10 Los inventores además comprobaron que la N-carbamoilputrescina se puede usar ventajosamente para fines no terapéuticos en sujetos sanos, o con fines terapéuticos, en particular en sujetos que sufren un trastorno asociado a la pérdida de masa muscular y por ejemplo para la protección contra la pérdida de masa y de la función muscular.

15 Un primer objeto de la invención es, por tanto, una composición que comprende N-carbamoilputrescina y/o una de sus sales.

20 De acuerdo con la invención, la expresión "N-carbamoilputrescina" se refiere a putrescina N-sustituida en la que el N-sustituyente es un grupo carbamoilo. Preferentemente, la expresión "N-carbamoilputrescina" se refieren a la molécula de 1-(4-aminobutil)urea de fórmula (I) (número de registro CAS: 6851-51-0).



25 La N-carbamoilputrescina se puede preparar fácilmente por métodos muy conocidos por la persona experta. En particular, la N-carbamoilputrescina se puede sintetizar químicamente a partir de putrescina (número de registro CAS: 110-60-1) y cianato de potasio (número de registro CAS: 590-28-3) por el método descrito en Ramani et al. (Anal Biochem, 423 (1): 54-60, 2012). La N-carbamoilputrescina también se puede producir a partir de hojas de cebada de acuerdo con el procedimiento descrito por Smith y Garraway (Phytochemistry 1964; 3; 23-6).

30 Como alternativa, la N-carbamoilputrescina se puede producir en microorganismos que expresan arginina descarboxilasa recombinante y agmatina iminohidrolasa recombinante, pero no las enzimas posteriores de esta vía metabólica (en particular, N-carbamoilputrescina amidohidrolasa y putrescina transcarbamilasa). Las síntesis por técnicas de ADN recombinante son muy conocidas por la persona experta en la materia y se detallan más a fondo en Sambrook et al. (CSHL Press, 2001) y Ausubel et al. (John Wiley & Sons, 1988).

35 De acuerdo con la invención, la expresión "sales de N-carbamoilputrescina" se refieren a sales de N-carbamoilputrescina derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos no limitantes de ácidos adecuados para la invención incluyen los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, succínico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico. Las sales de la invención se pueden preparar fácilmente por métodos muy conocidos en la técnica, tal como se describe en el documento WO 2012/040139, por ejemplo.

La composición que comprende N-carbamoilputrescina y/o al menos una de sus sales se puede formular de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, dependiendo de su uso previsto.

45 En una realización particular, la composición de la invención se formula para su administración oral. Por ejemplo, para una administración más agradable y conveniente, la composición ventajosamente se puede formular como producto comestible, tal como un alimento o una bebida.

50 Preferentemente, la composición de la invención, formulada para su administración oral, es un producto comestible. De acuerdo con la invención, la expresión "producto comestible" se refiere a productos y composiciones en cualquier forma física que están destinados a su consumo por seres humanos o animales inferiores total o parcialmente a través de la cavidad oral.

55 Preferentemente, el producto comestible se selecciona del grupo que consiste en productos alimentarios y productos de bebidas.

60 De acuerdo con la invención, la expresión "producto alimentario" se refiere a productos comestibles en forma de fluido, semi-fluido o sólido. Preferentemente, el término producto alimentario abarca todas las composiciones a base de alimentos, así como suplementos dietéticos. De acuerdo con la invención, la expresión "producto de bebida" se refiere a productos comestibles en forma líquida.

La mayoría de los compuestos que se toman por vía oral generalmente son absorbidos por las células del tracto intestinal, por lo que se requiere que superen el ambiente ácido del estómago. Con el fin de incrementar la absorción intestinal, la persona experta podrá usar vehículos de administración adecuados para la administración gastrointestinal. Una forma particularmente ventajosa para lograr ese objetivo es recubrir los compuestos de interés con un vehículo entérico externo, también denominado recubrimiento entérico.

Por lo tanto, en una realización preferida, el producto comestible de la invención comprende al menos N-carbamoilputrescina o una de sus sales y un vehículo entérico.

Por "vehículo entérico" se hace referencia en este documento a cualquier vehículo que no sea degradado por los fluidos y enzimas del estómago. De acuerdo con la invención, vehículos entéricos adecuados incluyen recubrimientos activados por el pH, recubrimientos sensibles a la presión o recubrimientos de liberación prolongada. Dichos recubrimientos son muy conocidos por la persona experta, que, por ejemplo, se puede remitir además a la patente de Estados Unidos 5.851.579 y G. Agyilirah y G. S. Banker (Polymers For Enteric Coating Applications, P. J. Tarcha ed., CRS Press, 1991). Preferentemente, un vehículo entérico es un vehículo que no se degrada a un pH de 5 o inferior. Más preferentemente, un vehículo entérico es un vehículo que no se degrada a un pH de 5 a 2.

Además, el producto comestible de la invención se puede mejorar mediante la adición de otros compuestos comestibles de interés, que pueden mejorar o completar el efecto de la N-carbamoilputrescina.

Preferentemente, el producto comestible de acuerdo con la invención comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-amino-ácidos, poliaminas o compuestos de hidratos de carbono.

Por "L-aminoácido", se hace referencia en este documento a un compuesto orgánico levógiro que comprende una amina (-NH₂) y grupos funcionales ácido carboxílico (-COOH), junto con una cadena lateral específica para cada aminoácido.

Preferentemente, el L-aminoácido de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, arginina, citrulina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, ornitina, prolina, serina, tirosina, argininosuccinato, sus formas descarboxiladas y sus formas desaminadas.

Por "poliamina", se hace referencia en este documento a un compuesto orgánico que comprende dos o más grupos amino primarios (-NH₂).

Preferentemente, la poliamina de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en putrescina, espermina, espermidina y agmatina.

Por "compuesto de hidratos de carbono", se hace referencia en este documento a un compuesto orgánico que consta únicamente de átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno. Preferentemente, el compuesto de hidratos de carbono tiene una relación de átomos de hidrógeno:oxígeno de 2:1.

Preferentemente, el compuesto de hidratos de carbono de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa y sus polisacáridos.

Por "polisacáridos de glucosa, fructosa, galactosa", se hace referencia en este documento a los polisacáridos de glucosa, polisacáridos de fructosa, polisacáridos de galactosa, polisacáridos de glucosa y fructosa, polisacáridos de glucosa y galactosa y polisacáridos de galactosa y fructosa. Preferentemente, el polisacárido de glucosa, fructosa y galactosa de la invención se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, maltosa o lactosa. Lo más preferentemente, el polisacárido de glucosa, fructosa y galactosa de la invención es la sacarosa.

En otra realización, la composición de la invención se formula para su administración tópica, más en particular para su administración dermatológica. La administración tópica se puede obtener mediante la formulación de la composición de la invención en formas adecuadas para dicho uso. Por ejemplo, la composición de la invención se puede formular en composiciones cosméticas tales como geles, cremas o lociones.

Preferentemente, la composición de la invención, formulada para su administración tópica, es una composición cosmética tópica.

Por "composición cosmética tópica", se hace referencia en este documento a una composición sólida, líquida o semi-sólida, en particular destinada a la administración tópica. Las composiciones cosméticas tópicas de acuerdo con la invención pueden estar en formas sólidas, líquidas o semi-sólidas. Las composiciones cosméticas tópicas en formas sólidas pueden comprender, por ejemplo, polvos, aerosoles y emplastos. Las composiciones cosméticas tópicas en formas líquidas comprenden, por ejemplo, lociones, linimentos, soluciones, emulsiones y suspensiones. Las composiciones cosméticas en formas semi-sólidas pueden comprender, por ejemplo, ungüentos, cremas, pastas y geles.

Para el experto en la materia es bien sabido que la absorción de un compuesto activo por la piel se puede mejorar mediante excipientes, preferentemente seleccionados según la forma prevista de administración.

5 Como está previsto para la aplicación tópica, la composición de la invención además puede comprender un vehículo o excipiente cosméticamente aceptable, especialmente un vehículo o excipiente adecuado para su administración tópica, es decir, un vehículo o excipiente compatible con la piel.

10 Por "excipiente cosméticamente aceptable" se hace referencia en este documento a excipientes adecuados con un uso cosmético, por tanto, excipientes compatibles con la piel. El excipiente cosmético se puede seleccionar, por ejemplo, entre los excipientes usados convencionalmente en cosmética, en particular cosméticos tópicos, tales como pigmentos, colorantes, polímeros, agentes tensioactivos, agentes reológicos, fragancias, electrolitos, modificadores del pH, conservantes y sus mezclas.

15 Otro objeto de la invención es el uso no terapéutico de la N-carbamoilputrescina, o de una de sus sales, o de un producto comestible o de una composición cosmética tópica de acuerdo con la invención, para mejorar la síntesis de proteína muscular en un sujeto.

20 De acuerdo con la invención, la expresión "uso no terapéutico" se refiere a un uso que no permite y/o que no está destinado a la prevención ni al tratamiento de un estado patológico. Por "prevención" se hace referencia en este documento a las medidas adoptadas para reducir el riesgo de que se produzca el estado patológico en cuestión.

Los inventores han descubierto que la administración de N-carbamoilputrescina es particularmente eficaz para potenciar la síntesis de proteínas en los músculos ricos en fibras de contracción lenta.

25 De acuerdo con la invención, la expresión "mejorar la síntesis de proteínas musculares" se refiere al aumento de la síntesis de proteínas en la masa muscular general del sujeto. Preferentemente, la expresión "mejorar la síntesis de proteínas musculares" se refiere al aumento de la síntesis de proteínas en los músculos ricos en fibras de contracción lenta del sujeto.

30 Por lo tanto, la invención también se refiere al uso no terapéutico de la N-carbamoilputrescina, o de una de sus sales, o de un producto comestible o de una composición cosmética tópica de acuerdo con la invención, para mejorar la síntesis de proteínas en los músculos ricos en fibras de contracción lenta en un sujeto.

35 Por "músculos ricos en fibras de contracción lenta", se hace referencia en este documento a músculos ricos en fibra muscular de tipo I, es decir, músculos cuyas fibras comprenden más del 50 % de fibras musculares de tipo I. Por fibra muscular de tipo I, se hace referencia en este documento a las fibras musculares que comprenden la isoforma de la beta miosina de cadena pesada (MHC-B) codificada por el gen MYH7 (referencia del gen del NCBI: 4625).

40 La mejora de dicha síntesis de proteína muscular se puede someter a ensayo por el experto en la materia con métodos basados en isótopos estables, tales como los descritos en Dangin et al. (J Nutr.; 132: 3228S-33S; 2002).

45 Un uso no terapéutico de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo, la mejora de los aspectos fisiológicos o las reacciones fisiológicas en el sujeto. Preferentemente, el uso no terapéutico de la invención sirve para incrementar la masa muscular, la fuerza muscular y/o el rendimiento muscular.

50 De acuerdo con la invención, la expresión "incrementar la masa muscular" se refiere al aumento de la masa muscular general del sujeto. La masa muscular se puede evaluar fácilmente por la persona experta en la materia mediante tomografía computarizada (TC), tal como se describe en Baracos et al. (Am J Clin Nutr. 2010; 91: 1133S-1137S).

55 De acuerdo con la invención, la expresión "aumento de la fuerza muscular" se refiere al aumento de la fuerza generada por la contracción de dicho músculo. La fuerza generada por la contracción se puede medir de forma no invasiva, por ejemplo, mediante la determinación de la fuerza de agarre de la mano, tal como se describe en Granger et al. (BMC Cancer. 2013; 13: 135).

60 De acuerdo con la invención, la expresión "aumento del rendimiento muscular" se refiere al aumento de la eficiencia de dicho músculo. En el contexto de la invención, la eficiencia de un músculo se define como la relación de la producción de trabajo mecánico al coste metabólico total. La eficiencia de un músculo se puede calcular a partir del consumo de oxígeno, más en particular de las variaciones del consumo de oxígeno cuando dicho músculo se contrae.

Más preferentemente, el aumento de la masa muscular, la fuerza muscular y/o el rendimiento muscular es un aumento en la masa muscular, la fuerza muscular y/o el rendimiento muscular en músculos ricos en fibras de contracción lenta del sujeto.

65

Los inventores han descubierto que el aumento de la síntesis de proteínas y por lo tanto, el aumento de la masa muscular, la fuerza muscular y/o el rendimiento muscular, se correlaciona con un aumento de un aminoácido específico en el músculo de los animales: la glutamina, que se ha demostrado que desempeña un papel en el control de la síntesis de proteínas. Por tanto, el uso no terapéutico de la N-carbamoilputrescina incrementa directamente la concentración de este aminoácido en los músculos del sujeto, más precisamente en músculos ricos en fibras de contracción lenta del sujeto.

Preferentemente, el uso no terapéutico de la invención sirve para incrementar la concentración de glutamina en los músculos del sujeto.

De acuerdo con la invención, el término "sujeto" se refiere a animales. De acuerdo con la invención, el término "animal" se refiere a miembros del reino animal. Preferentemente, de acuerdo con la invención, el término "sujeto" se refiere a mamíferos.

En una realización, el sujeto de acuerdo con la invención es un ser humano. Ha de entenderse que, en el contexto del uso no terapéutico de la invención, el sujeto humano es un sujeto sano, más en particular un sujeto que no padece un trastorno asociado a la pérdida de masa muscular tal como se define en este documento.

Entre los seres humanos, los bebés, los niños en la fase de crecimiento y los atletas tienen en común una síntesis elevada de proteína muscular: los niños debido a su rápido crecimiento y a la acumulación de tejido muscular, los atletas debido a la formación de más masa muscular y a la mejora del rendimiento. Por lo tanto, esas son las personas que más se beneficiarán de la administración no terapéutica de N-carbamoilputrescina. En estas personas, la administración de N-carbamoilputrescina mantendrá y posiblemente incrementará la síntesis fisiológica de proteína en lugar de prevenir o tratar un estado patológico del sujeto.

Preferentemente, el sujeto de acuerdo con la invención es un niño, preferentemente un niño en crecimiento, o un atleta.

De acuerdo con la invención, el término "niño" se refiere a un ser humano entre el nacimiento y la pubertad. De acuerdo con la invención, la expresión "niño en crecimiento" se refiere a un niño cuyo crecimiento todavía no se ha completado. El crecimiento de un niño se puede evaluar por el desarrollo de los huesos de dicho niño. Un niño se considera "crecido" cuando los huesos del carpo y del tarso hayan madurado. A medida que el niño crece, algunas partes de los huesos se calcifican y aparecen en las radiografías. Por ejemplo, en un niño en crecimiento, los huesos del carpo y del tarso de las manos y los pies aún no han madurado completamente. En las radiografías, aparecen separadas por una capa de cartílago invisible donde se está produciendo la mayor parte del crecimiento. A medida que se incrementan los niveles de esteroides sexuales durante la pubertad, la maduración ósea se acelera. A medida que se acerca la conclusión del crecimiento y se alcanza la talla adulta, los huesos comienzan a acercarse al tamaño y la forma de los huesos adultos. Las porciones cartilaginosas restantes de las epífisis se vuelven más delgadas. El niño entonces se considera "crecido" cuando estas zonas cartilaginosas quedan obliteradas. Hasta ese momento, el niño se considera "en crecimiento".

De acuerdo con la invención, el término "atleta" se refiere a una persona que posea rasgos naturales o adquiridos, tales como la fuerza, la agilidad y la resistencia necesarias para hacer ejercicio físico o deportes, especialmente los que se realizan en contextos competitivos. Preferentemente, en el contexto de la invención, el término "atleta" se refiere a un ser humano que practica ejercicio físico o deporte intenso durante al menos 3 horas a la semana durante al menos dos semanas consecutivas. Habitualmente se usan los equivalentes metabólicos (MET) para expresar la intensidad de las actividades físicas. El MET es la relación de la tasa metabólica del trabajo de una persona en relación con su tasa metabólica en reposo. Un MET se define como el coste energético de estar sentado tranquilamente y es equivalente a un consumo calórico de 1 kcal/kg/hora. Por ejercicio físico o deporte intenso, en este documento se denomina al ejercicio físico de más de 6 MET. Generalmente se admite que 6 MET corresponden a actividades físicas que inducen un consumo calórico de aproximadamente 7 kcal/min o más en el sujeto.

El uso no terapéutico de la invención también puede ser beneficioso para animales no humanos, por ejemplo, para aquellos físicamente activos, tales como animales no humanos que participan en carreras y concursos de animales.

En otra realización, el sujeto de acuerdo con la invención es un animal no humano, preferentemente un mamífero no humano. Preferentemente, el término "animal no humano" incluye cerdos, vacas, aves de corral, caballos, perros y gatos. Incluso más preferentemente, el animal no humano de acuerdo con la invención es un gato, un perro o un cerdo.

Preferentemente, en el uso no terapéutico de la N-carbamoilputrescina, o de una de sus sales, se proporciona una cantidad eficaz de dicho compuesto al sujeto. Según la presente invención, una "cantidad eficaz" de un compuesto es la suficiente para lograr el efecto biológico deseado. Así, en el uso no terapéutico de acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" de N-carbamoilputrescina, o de una de sus sales, es aquella que es suficiente para incrementar la síntesis de proteína muscular en un sujeto. Se entiende que la cantidad efectiva será adaptada por el

experto en la materia según los criterios habituales, tales como por ejemplo la edad, el sexo, la salud del sujeto y el filo (por ejemplo, humano) del sujeto.

5 Preferentemente, en el uso no terapéutico de acuerdo con la invención, la N-carbamoilputrescina, o una de sus sales, se proporciona al sujeto humano en una dosis diaria de al menos 0,01 mg/kg de dicho sujeto. Más preferentemente, dicha dosis diaria es de 0,1 mg/kg de dicho sujeto a 1 mg/kg de dicho sujeto.

10 Preferentemente, en el uso no terapéutico de acuerdo con la invención, la N-carbamoilputrescina se proporciona al sujeto no humano en una dosis diaria de al menos 0,01 mg/kg de dicho sujeto. Más preferentemente, dicha dosis diaria es de 0,01 mg/kg de dicho sujeto a 10 mg/kg de dicho sujeto.

15 Además de este primer uso no terapéutico, los inventores sorprendentemente han descubierto que la N-carbamoilputrescina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar ventajosamente como medicamento y es particularmente útil cuando se administra a sujetos que sufren un trastorno asociado a la pérdida de masa muscular.

Otro objeto de la invención es el uso de N-carbamoilputrescina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

20 Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de un compuesto de N-carbamoilputrescina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento.

25 Por "sal farmacéuticamente aceptable", se hace referencia en este documento a las sales derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, succínico, tartárico, acético, cítrico y metanosulfónico.

30 En una realización, dicho medicamento está destinado a la prevención y/o tratamiento de un trastorno asociado a la pérdida de masa muscular.

Por lo tanto, otro objeto de la invención es la N-carbamoilputrescina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como medicamento en la prevención y/o tratamiento de un trastorno asociado a la pérdida de masa muscular.

35 Además, la invención también se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de un trastorno asociado a la pérdida de masa muscular en un sujeto humano que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de N-carbamoilputrescina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a dicho sujeto.

40 De acuerdo con la invención, el término "trastorno asociado a la pérdida de masa muscular" se refiere a trastornos que comprenden o que están causados por atrofia muscular. De acuerdo con la invención, la expresión "pérdida de masa muscular" se refiere a una disminución de la masa y la función de dicho músculo. La atrofia muscular se ha asociado a un gran número de trastornos y, por ejemplo, puede estar presente en la caquexia, un fenotipo de comorbilidad que resulta de varios trastornos comunes, como por ejemplo cáncer, sida, insuficiencia cardíaca, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), insuficiencia renal, sepsis, quemaduras graves y cualquier tipo de traumatismo, incluyendo estrés post-operatorio. La atrofia muscular también puede estar presente en trastornos o síndromes asociados al envejecimiento, tal como sarcopenia.

45 Preferentemente, el trastorno asociado a la pérdida de masa muscular de acuerdo con la invención se selecciona del grupo que consiste en: caquexia, cáncer, sepsis, insuficiencia cardíaca crónica, artritis reumatoide, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sarcopenia, diabetes, insuficiencia renal crónica, quemaduras y traumatismo craneal.

Preferentemente, en el uso terapéutico de la N-carbamoilputrescina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se proporciona una cantidad eficaz de N-carbamoilputrescina o de dicha sal al sujeto.

55 Según la presente invención, una "cantidad eficaz" de N-carbamoilputrescina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable es la suficiente para lograr el efecto biológico deseado. Por lo tanto, en el uso terapéutico de acuerdo con la invención, una "cantidad eficaz" de N-carbamoilputrescina o de una de sus sales es aquella que es suficiente para la prevención y/o tratamiento de la pérdida de masa muscular en un sujeto. Se entiende que la cantidad efectiva será adaptada por el experto en la materia según los criterios habituales, tales como por ejemplo la edad, el sexo, la salud del sujeto y el filo (por ejemplo, humano) del sujeto.

60 Preferentemente, cuando se usa la N-carbamoilputrescina o una de sus sales como medicamento destinado a la prevención y/o tratamiento de un trastorno asociado a la pérdida de masa muscular, es para su administración en una dosis diaria de al menos 1 mg/kg de dicho sujeto. Más preferentemente, dicha dosis diaria es de 1 mg/kg de dicho sujeto a 40 mg/kg de dicho sujeto, aún más preferentemente de 20 mg/kg de dicho sujeto a 40 mg/kg de dicho sujeto.

Leyenda de la figura

Figura 1: Efecto de la administración de NCP sobre la urea, glutamina y ornitina en plasma en ratas.

5 Las concentraciones plasmáticas de urea, glutamina y ornitina se midieron en ratas sin tratar (control) (barras blancas) y ratas cuya dieta consistía en 5 mg/día de NCP (barras grises) durante 10 días (que por tanto corresponde a 50 mg/kg de NCP (barras negras)). Los resultados (media \pm dE) se expresan en mmol/l de urea y μ mol/l de aminoácidos * P <0,05.

10 **Ejemplos**

Reactivos

Las poliaminas y otros reactivos eran de Sigma-Aldrich (L'Isle d'Abeau Chesnes, Francia).

15 La N-carbamoylputrescina (NCP; cinoberine™) se sintetizó como se describe en Ramani et al. (Anal Biochem, 2012, 423 (1): 54-60)

Animal

20 Se usaron ratas Sprague-Dawley (Charles Rivers, Lyon, Francia) de ocho semanas de edad. Se colocaron en jaulas individuales y se aclimataron durante dos semanas a nuestras instalaciones para animales. Durante este período recibieron pienso convencional para roedores (A04, UAR, Villemoisson-sur-Orge, Francia) y agua *ad libitum*.

25 El cuidado y la experimentación con los animales cumplen con la normativa francesa y de la Comunidad Europea para el cuidado y la experimentación con animales (Diario Oficial de la Comunidad Europea 110 L 358, 18/12/1986). El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética regional de Ile-de-France.

Experimentación con animales

30 Después de la aclimatación, veinte ratas de ocho meses se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos para recibir una dieta convencional durante dos semanas, sola (n = 6; grupo control) o suplementada con NCP 5 mg/kg/d (n = 7, grupo NCP5) o 50 mg/kg/d (n = 7; grupo NCP50). Su peso, su comportamiento y su mortalidad se controlaron durante todo el período de alimentación.

35 Al final del período de alimentación, las ratas, en estado de ayuno, se anestesiaron por inhalación de isoflurano y se sacrificaron por decapitación.

40 Se recogió sangre mezclada en tubos heparinizados y se centrifuga rápidamente. El hígado se extrajo inmediatamente y se pesa y se corta una muestra, se congela en nitrógeno líquido y se almacena a -80 °C hasta su análisis. Para el yeyuno y el íleon, el intestino se lavó con NaCl frío (0,9 %) y se le dio la vuelta. A continuación, se raspó la mucosa intestinal, se congeló rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C hasta su análisis. Se extrajeron rápidamente dos músculos de las extremidades posteriores, el tibial (rico en fibras de tipo II) y el sóleo (rico en fibras de tipo I) y el riñón derecho, se pesaron, se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis. La composición corporal se evaluó mediante disección y se determinaron la masa magra (canal), la masa grasa visceral, la masa grasa subcutánea (tejido adiposo subcutáneo y piel) y la masa de las vísceras.

Los parámetros biológicos estudiados fueron:

- 50
- en tejidos: el contenido de NCP, de proteína y de aminoácidos
 - en plasma: aminoácidos, pruebas de función hepática (aspartato aminotransferasa en plasma, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina), enzimas musculares (creatina quinasa en plasma y lactato deshidrogenasa), electrolitos plasmáticos (sodio, potasio, cloruro, bicarbonatos), proteínas totales, urea, creatinina, calcio, fosfato, magnesio, ácido úrico, glucosa, colesterol y triglicéridos.

55 **Resultados**

Efectos generales de la N-carbamoylputrescina

60 Ninguna rata mostró un comportamiento general anormal y no hubo mortalidad en los 3 grupos durante el estudio.

Todos los animales obtuvieron un aumento de peso normal y no hubo diferencia entre las ratas que recibieron NCP en comparación con los controles (Tabla 1).

El análisis de la composición corporal no mostró diferencias entre los grupos. La masa magra, la masa grasa ya sea total, abdominal o cutánea, la masa de las vísceras y la masa del hígado eran similares en los tres grupos (datos no presentados).

5 Tabla 1: Influencia de la NCP en el peso de la rata. Los resultados se presentan como media \pm dE

	Control (n = 6)	NCP 5 mg/kg (n = 7)	NCP 50 mg/kg (n = 7)
Peso inicial (g)	263,3 \pm 11,4	264,9 \pm 16	264,9 \pm 8,2
Peso final (g)	314,2 \pm 10,7	313,1 \pm 18,1	316,1 \pm 13,9
Aumento de peso (g)	50,8 \pm 7,9	48,1 \pm 8,1	51,2 \pm 8,7
Aumento de peso diario (g/d)	3,63 \pm 0,57	3,44 \pm 0,58	3,65 \pm 0,62

Efectos biológicos de la N-carbamoilputrescina

10 No se observó ninguna diferencia entre los tres grupos en términos de niveles de electrolitos plasmáticos (sodio, potasio, cloruro, bicarbonatos, calcio, fosfato, magnesio), de las enzimas hepáticas y musculares (aminotransferasas, creatina quinasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina), de los niveles de creatinina, glucosa, colesterol, triglicéridos y ácido úrico (datos no mostrados). La urea en plasma fue mayor en el grupo NCP50 frente a NCP5 (Figura 1); sin embargo no apareció ninguna diferencia entre los dos grupos suplementados con NCP en comparación con las ratas control.

15 El análisis de los niveles de aminoácidos mostró que los niveles de glutamina en plasma eran significativamente inferiores en el grupo NCP50 que en los controles (Figura 1) y había una tendencia a una relación de dosis de NCP-efecto ($p = 0,06$). La ornitina en plasma mostró una relación de dosis-efecto similar ($p = 0,055$) (Figura 1). No se observaron diferencias para otros aminoácidos. No había correlación entre la urea en plasma y la glutamina u ornitina en plasma.

20 Si bien los contenidos de proteína en el hígado, los riñones, los tibiales y la mucosa del yeyuno y del íleon eran similares en los tres grupos, el nivel de proteína en el sóleo era mayor en el grupo NCP5 frente al control (control: 12,7 \pm 1,8 g/100 g, NCP5: 14,5 \pm 0,7 g/100 g, NCP50: 14,0 \pm 0,8 g/100 g; $p = 0,018$ NCP5 frente a control).

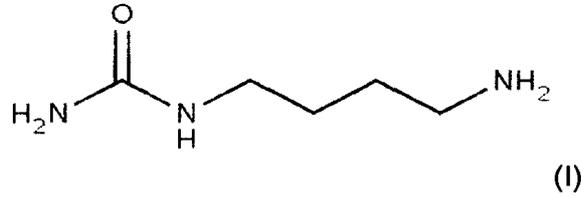
25 Además, en el músculo sóleo, aunque la concentración de la mayoría de los aminoácidos eran similares entre los 3 grupos, la concentración de glutamina, alanina e histidina se incrementó significativamente con la administración de NCP y había una correlación positiva para la glutamina y la alanina con la dosis de NCP ($p = 0,015$ y $p = 0,013$, respectivamente) (Tabla 2)

30 Tabla 2: Contenido de aminoácidos del sóleo. Resultados que se presentan como media \pm dE; ANOVA y PLSD Fisher $a \neq b$: $p < 0$

Aminoácidos (umol/g)	Control (n = 6) (1)	NCP 5 mg/kg (n = 7) (2)	NCP 50 mg/kg (n = 6) (3)
Taurina	22.972 \pm 3178	23.882 \pm 2585	25.223 \pm 1987
Aspartato	3889 \pm 612	4195 \pm 703	4742 \pm 1443
Treonina	481 \pm 75	512 \pm 109	571 \pm 67
Serina	1745 \pm 158	1933 \pm 384	1964 \pm 248
Asparagina	447 \pm 57	519 \pm 106	538 \pm 124
Glutamato	3757 \pm 474	3753 \pm 684	4074 \pm 390
Glutamina	6858 \pm 1008 ^a	7605 \pm 1016 ^{ab}	8547 \pm 988 ^b
Glicina	1823 \pm 190	1932 \pm 516	2145 \pm 153
Alanina	1539 \pm 238 ^a	1735 \pm 385 ^{ab}	2025 \pm 182 ^b
Citrulina	321 \pm 33	351 \pm 53	379 \pm 65
Valina	172 \pm 38	182 \pm 22	194 \pm 24
Isoleucina	79 \pm 25	83 \pm 17	91 \pm 22
Leucina	97 \pm 34	103 \pm 23	113 \pm 32
Tirosina	114 \pm 19	106 \pm 15	126 \pm 21
Fenilalanina	77 \pm 14	75 \pm 19	77 \pm 11
Ornitina	73 \pm 21	75 \pm 12	74 \pm 15
Histidina	406 \pm 70 ^a	415 \pm 50 ^a	494 \pm 68 ^b
Lisina	877 \pm 249	933 \pm 222	1009 \pm 168
Arginina	318 \pm 71	381 \pm 115	395 \pm 62
Prolina	207 \pm 39	196 \pm 42	199 \pm 26

REIVINDICACIONES

1. Producto comestible que comprende la N-carbamoilputrescina de fórmula (I)



5

y/o al menos una de sus sales.

10

2. Producto comestible de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un vehículo entérico.

3. Producto comestible de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que dicho producto comestible se selecciona del grupo que consiste en productos alimentarios y productos de bebidas.

15

4. Producto comestible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que comprende además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en L-amino-ácidos, poliaminas y compuestos de hidratos de carbono.

20

5. Producto comestible de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado por que el L-aminoácido se selecciona del grupo que consiste en histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, alanina, arginina, citrulina, asparagina, aspártico ácido, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, ornitina, prolina, serina, tirosina, argininosuccinato, sus formas descarboxiladas y sus formas desaminadas.

25

6. Producto comestible de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, caracterizado por que la poliamina se selecciona del grupo que consiste en putrescina, espermina, espermidina y agmatina.

30

7. Producto comestible de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por que el compuesto de hidratos de carbono se selecciona del grupo que consiste en glucosa, fructosa, galactosa y sus polisacáridos.

35

8. Composición cosmética tópica que comprende N-carbamoilputrescina y/o una de sus sales y un excipiente cosméticamente aceptable.

9. Uso no terapéutico de la N-carbamoilputrescina o una de sus sales, o de un producto comestible de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de una composición cosmética tópica de acuerdo con la reivindicación 8 para incrementar la masa muscular, la fuerza muscular y/o el rendimiento muscular en un sujeto.

40

10. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 9, para incrementar la glutamina en dicho músculo.

11. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, caracterizado por que el sujeto es un niño, o un atleta.

45

12. El uso no terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, caracterizado por que el sujeto es un animal no humano, en particular un gato, un perro o un cerdo.

50

13. N-carbamoilputrescina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como medicamento.

14. N-carbamoilputrescina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como medicamento en la prevención y/o tratamiento de un trastorno asociado a la pérdida de masa muscular seleccionado del grupo que consiste en caquexia, cáncer, sepsis, insuficiencia cardíaca crónica, artritis reumatoide, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, sarcopenia, diabetes, insuficiencia renal crónica, quemaduras y traumatismo craneal.

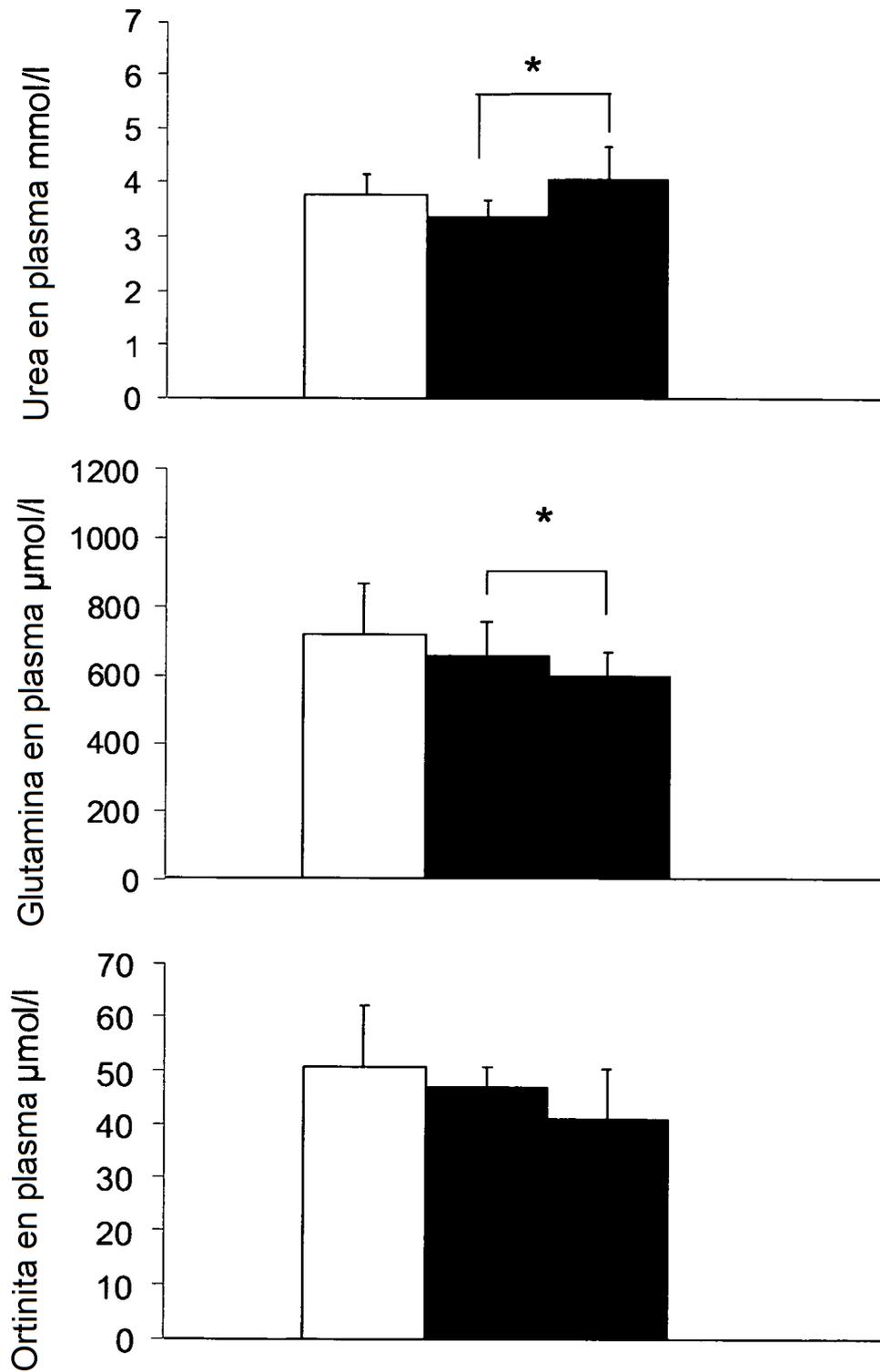


Figura 1