

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 353**

21 Número de solicitud: 201630232

51 Int. Cl.:

A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:
29.02.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:
30.08.2017

Fecha de concesión:
06.06.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:
13.06.2018

73 Titular/es:
BIOIBERICA, S.A. (100.0%)
Ctra. Nacional II, Km. 680,6 - Pol. Ind. "Mas Puigvert"
08389 PALAFOLLS (Barcelona) ES

72 Inventor/es:
ESCAICH FERRER, José;
TORRENT GIBERT, Ana María;
RUHÍ ROURA, Ramón;
VERGÉS MILANO, Josep;
MONTELL BONAVENTURA, Eulalia;
VIÑA RIBES, José y
GÓMEZ CABRERA, María Carmen

74 Agente/Representante:
SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

54 Título: **Composiciones para la salud muscular**

57 Resumen:

Composiciones para la salud muscular.
La presente invención se refiere a una composición que comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio y glucuronolactona y/o ácido glucurónico. Además puede contener ácido málico. También se refiere a la nueva composición para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades, afecciones, disfunciones, alteraciones o molestias musculares, así como en el aumento de la resistencia, rendimiento, fuerza o masa muscular. La composición puede estar en forma de composición farmacéutica, complemento alimenticio, alimento funcional o alimento médico.

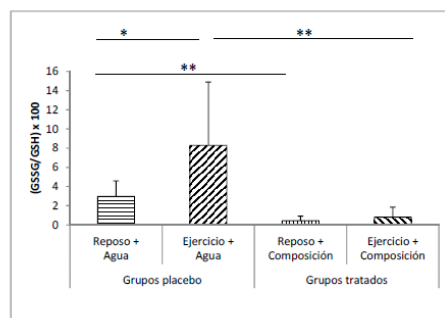


FIGURA 3

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

Composiciones para la salud muscular

5 Sector técnico de la invención

La presente invención se refiere a una nueva composición. De igual modo, se refiere a la nueva composición para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades, afecciones, disfunciones, alteraciones o molestias musculares, así como en el aumento de la resistencia, rendimiento, fuerza o masa muscular. La composición puede estar en forma
10 de composición farmacéutica, complemento alimenticio, alimento funcional o alimento médico.

Estado de la técnica anterior

Un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y los niveles de antioxidantes en el
15 organismo conduce a un estado de estrés oxidativo. La actividad física genera radicales libres debido al metabolismo aumentado y al gran estrés sobre las fibras musculares. Con el envejecimiento también se produce una reducción de los niveles de antioxidantes y esto es un factor que desencadena atrofia y pérdida de masa y fuerza muscular.

20 El estrés oxidativo celular tiene efectos negativos en la salud de la musculatura y en el rendimiento en deportistas debido a que produce daño a nivel de proteínas, lípidos y ADN y a que altera las funciones de las células musculares induciendo dolor muscular, debilidad y fatiga. La suplementación con antioxidantes ayuda a los atletas a mantener una salud óptima lo cual es crucial para conseguir el máximo rendimiento (J.Finaud *et al. Sports Med.*
25 36(4), 327-358 (2006)).

Con la edad se produce un incremento del daño por oxidación en el ADN mitocondrial que puede ser contrarrestado mediante la suplementación con antioxidantes. El envejecimiento está también asociado con una menor renovación de las mitocondrias (M.C.Gómez *et al. Clin. Chem. Lab. Med.* 50(8), 1287-1295 (2012); F. Sanchís-Gomar *et al. Exp. Gerontol.* 46, 967-969 (2011)). Además, el rendimiento deportivo depende de la capacidad ergogénica del deportista, es decir, de la capacidad de generar energía y de retrasar la aparición de fatiga. Estos procesos están íntimamente ligados a la funcionalidad energética mitocondrial (C. de Teresa Galván *et al. Rev. Andal. Med. Deporte* 1(2), 61-72 (2008)).
30

El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son factores importantes en la atrofia

muscular, sarcopenia y otras enfermedades o afecciones musculares (Y.C. Jang *et al.* *FASEB J.* 24, 1376-1390 (2010)).

La atrofia muscular es el desgaste o pérdida del tejido muscular, perdiendo así fuerza muscular. La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y una función muscular deficiente (menor fuerza o menor rendimiento). Se ha descrito que la prevalencia de la sarcopenia en personas de 60-70 años es del 5-13% y en personas mayores de 80 años puede llegar a ser del 50% (A.J. Cruz-Jentoft *et al* *Age and Ageing* 39, 412-423 (2010)). La debilidad muscular y el deterioro de la función muscular que resultan de la sarcopenia son también principales componentes del síndrome geriátrico de fragilidad. La fragilidad es una condición asociada al envejecimiento, la comorbilidad y la discapacidad.

La caquexia es un estado de extrema desnutrición, con pérdida casi total de la grasa corporal y atrofia muscular intensa, producido por enfermedades tales como tuberculosis, cáncer o sida.

La fibromialgia se caracteriza por un dolor crónico generalizado, fatiga, problemas de memoria y cambios en los estados de ánimo. La fatiga en grado extremo está presente en todas las actividades que realizan las personas con fibromialgia, por lo que sus tareas cotidianas se ven inevitablemente dificultadas. La fibromialgia afecta entre un 2% y un 5% de la población de diferentes países, y las mujeres son más propensas a padecerla.

La mialgia diferida, conocida también como agujetas musculares, es un dolor muscular de aparición tardía (DMAT) o dolor muscular postesfuerzo de aparición tardía (DOMPAT), en inglés DOMS (delayed onset muscular soreness), acompañado de una inflamación muscular. Existen varias hipótesis sobre el origen de la mialgia diferida, siendo la rotura de las fibras musculares durante la práctica del ejercicio la más aceptada por la comunidad científica como causante del dolor y la inflamación.

La tensión muscular corresponde a un tono muscular demasiado elevado. Las causas más frecuentes de las tensiones musculares son una mala posición, lesiones musculares (tiron muscular, desgarre fibrilar, desgarro muscular), falta de hidratación y de sales minerales, y la falta de entrenamiento antes de practicar deporte.

Un espasmo muscular o calambre es una contracción involuntaria de un músculo o grupo de

- ellos, que cursa con dolor leve o intenso, y que puede hacer que dichos músculos se endurezcan o se abulten. Puede darse a causa de una insuficiente oxigenación de los músculos o por la pérdida de líquidos y sales minerales como consecuencia de un esfuerzo prolongado, movimientos bruscos o frío. La contractura muscular también se trata de un
- 5 acortamiento doloroso e involuntario de un músculo, pero es más duradera (puede llegar a durar de días hasta meses) y menos dolorosa que un calambre muscular. Causas posibles de una contractura son la tensión nerviosa, malas posturas, ejercicio excesivo, fibromialgia, problemas psicoemocionales, y otras patologías que causan bloqueo muscular.
- 10 Una distensión muscular se presenta cuando un músculo es sometido a un estiramiento exagerado y hay desgarro. Esta dolorosa lesión, también llamada tirón muscular, puede ser causada por actividad física o esfuerzo excesivo, calentamiento inadecuado antes de realizar una actividad física o flexibilidad deficiente.
- 15 Las células han desarrollado un complejo sistema antioxidante para evitar la acumulación excesiva de especies reactivas de oxígeno. Este sistema está compuesto por enzimas antioxidantes y antioxidantes no enzimáticos que reaccionan con las especies reactivas de oxígeno. En condiciones fisiológicas normales existe un equilibrio entre los antioxidantes endógenos y las especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, la alteración de dicho
- 20 equilibrio produce un estado de estrés oxidativo. El glutatión en su forma reducida (GSH) es un antioxidante no enzimático que ayuda a proteger las células de especies reactivas de oxígeno como los radicales libres y los peróxidos. El GSH puede reaccionar directamente con los radicales libres, o bien puede reducir los peróxidos por medio de la glutatión peroxidasa, oxidándose a GSSG. La proporción de glutatión oxidado (GSSG) a glutatión
- 25 reducido (GSH) dentro de las células se utiliza como medida de la toxicidad celular. Una sustancia o composición que reduzca la proporción GSSG/GSH tendrá un buen efecto protector frente al estrés oxidativo, lo que se traducirá en una buena salud muscular y podrá ser utilizada en Nutrición Deportiva y Nutrición en general, Medicina del Deporte, Geriátrica, Traumatología y Rehabilitación. De hecho, en ancianos con artrosis de rodilla o cadera es
- 30 frecuente detectar debilidad muscular ya en estadios muy iniciales. Es importante tratar la debilidad muscular en pacientes con riesgo de padecer artrosis, o bien con artrosis, ya que podría retrasar el inicio de la enfermedad y afectar a su progresión (M. Fransen *et al*, *Cochrane Database Syst. Rev.* (3): CD004286).
- 35 Se ha descrito que la ingesta de ciertas sustancias (por ejemplo, astaxantina, leche fermentada) mejora el daño muscular de aparición tardía, después del ejercicio, aumentando

la capacidad antioxidante de los músculos (W. Aoi *et al.* *Journal of Nutritional Biochemistry* 18, 140-145 (2007); W. Aoi *et al.* *Antioxid Redox Signal* 5, 139-144 (2003)).

5 También se ha descrito que la administración de melatonina ejerce una reducción del estrés oxidativo producido por el ejercicio físico intenso (C. de Teresa Galván *et al.* *Rev. Andal. Med. Deporte* 1(2), 61-72 (2008); K.V. Kumar *et al.* 34, 256-259 (2002)).

El aminoazúcar glucosamina (2-amino-2-desoxi-D-glucosa) es un sustrato intermedio utilizado por el cartílago articular en la síntesis de glicosaminoglicanos y proteoglicanos. 10 Está presente como compuesto natural en casi todos los tejidos humanos. En particular, es importante el uso del clorhidrato de glucosamina en el tratamiento de la artrosis (H. Nakamura *et al.* *Clin. Exp. Rheumatol.* 22 (3), 293-299, (2004); W.B. Zhang *et al.* *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 45(14), 998-1001 (2007)). Por otro lado, si bien se ha descrito su uso, como componente de una bebida, para limitar las agujetas musculares que aparecen después de 15 un ejercicio físico (solicitud de patente US 2007/0292483), algunos investigadores dudan de su eficacia para prevenir o promover la recuperación de la fatiga o de daños musculares después del ejercicio físico (W. Aoi *et al.*, *Nutrition Journal* 5 (15), doi:10.1186/1475-2891-5-15 (2006)).

20 El ácido L-málico, también denominado ácido L-hidroxibutanodioico o ácido L-hidroxisuccínico, es parte principal del ciclo de Krebs, participando en el proceso de obtención del ATP (adenosín trifosfato). Se cree que la deficiencia de ácido málico en los tejidos puede ser uno de los factores para sufrir fibromialgia. El malato de magnesio, es la sal de magnesio del ácido málico.

25 La glucuronolactona (D-glucurono- γ -lactona) es la γ -lactona de ácido D-glucurónico. Está presente tanto en el cuerpo humano como en diversos alimentos como las leguminosas y el vino tinto. Está descrito que dentro del cuerpo humano participa en procesos de desintoxicación. La glucuronolactona es un ingrediente de algunas bebidas energéticas, en 30 las que se encuentra en equilibrio con el ácido glucurónico.

Hasta la fecha no se ha encontrado descrita la combinación de los componentes de las composiciones de la presente invención.

35 A la vista de lo anterior, el proporcionar nuevas composiciones que reduzcan o inhiban el estrés oxidativo celular, y que por lo tanto sean útiles en el tratamiento o prevención de

enfermedades, afecciones, disfunciones, alteraciones o molestias musculares, así como en aumentar la resistencia, rendimiento, fuerza o masa muscular, es un tema de enorme interés tanto en el campo terapéutico como en el de complementos alimenticios, alimentos funcionales o alimentos médicos.

5

Explicación de la invención

Los presentes inventores han encontrado que las composiciones de la presente invención, definidas más abajo, son nuevas, reducen el estrés oxidativo celular, ejerciendo un efecto antioxidante, que además es sinérgico, y aumentan el número de mitocondrias musculares.

10

Por ello, las composiciones de la presente invención pueden ser utilizadas en el tratamiento o prevención de sarcopenia, atrofia muscular, caquexia, fibromialgia, lesión muscular, síndrome de fragilidad muscular, tensión muscular, fatiga muscular, espasmo muscular, contractura muscular o mialgia diferida. También pueden ser utilizadas en forma de complemento alimenticio, alimento funcional o de alimento médico para aumentar la resistencia muscular, aumentar el rendimiento en deportistas, aumentar o mantener la fuerza muscular, aumentar o mantener la masa muscular, reducir o prevenir las agujetas musculares, reducir la tensión muscular, reducir o prevenir la fatiga muscular, reducir o prevenir un espasmo muscular, reducir una contractura muscular, reducir o prevenir una distensión muscular, reducir la fibromialgia, reducir el síndrome de fragilidad muscular, reducir el tiempo de recuperación muscular, reducir el tiempo de recuperación de una lesión muscular, reducir la sarcopenia, reducir la atrofia muscular o reducir la caquexia. Todas las enfermedades, afecciones, disfunciones, alteraciones o molestias mencionadas en la presente invención están relacionadas entre ellas, ya que tienen en común que se manifiestan en la musculatura, y además, que para tratarlas o paliarlas es necesario actuar sobre el estrés oxidativo y la función mitocondrial.

15

20

25

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición que comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio y glucuronolactona y/o ácido glucurónico.

30

En una realización preferida, la composición comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio y glucuronolactona. Preferentemente dicha composición está en forma sólida.

En otra realización preferida, la composición comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio y ácido glucurónico.

35

En otra realización preferida, la composición comprende clorhidrato de glucosamina, malato

de magnesio, glucuronolactona y ácido glucurónico.

En otra realización preferida, la composición además comprende ácido málico.

- 5 En otra realización preferida, el clorhidrato de glucosamina y el malato de magnesio están presentes en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio comprendida entre 1:1 y 1:6, preferentemente comprendida entre 1:1 y 1:4. Más preferentemente la relación en peso es 1:2,17.
- 10 En otra realización igualmente preferida, el clorhidrato de glucosamina y la glucuronolactona y/o el ácido glucurónico están presentes en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a glucuronolactona y/o ácido glucurónico comprendida entre 1:0,1 y 1:1, preferentemente comprendida entre 1:0,1 y 1:0,6. Más preferentemente la relación en peso es 1:0,4.
- 15 Preferentemente, el clorhidrato de glucosamina, el malato de magnesio y la glucuronolactona y/o el ácido glucurónico están presentes en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio a glucuronolactona y/o ácido glucurónico comprendida entre 1:1:0,1 y 1:6:1, preferentemente comprendida entre 1:1:0,1 y 1:4:0,6. La relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio a glucuronolactona y/o
20 ácido glucurónico especialmente preferida es 1:2,17:0,40.

- En otra realización igualmente preferida, el clorhidrato de glucosamina y el ácido málico están presentes en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a ácido málico comprendida entre 1:0,1 y 1:5, preferentemente comprendida entre 1:0,1 y 1:1. Más
25 preferentemente la relación en peso es 1:0,6.

- Preferentemente, el clorhidrato de glucosamina, el malato de magnesio, la glucuronolactona y/o el ácido glucurónico y el ácido málico están presentes en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio a glucuronolactona y/o ácido glucurónico
30 a ácido málico comprendida entre 1:1:0,1:0,1 y 1:6:1:5, preferentemente comprendida entre 1:1:0,1:0,1 y 1:4:0,6:1. La relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio a glucuronolactona y/o ácido glucurónico a ácido málico especialmente preferida es 1:2,17:0,40:0,60.

- 35 La presente invención también se refiere a un complemento alimenticio, un alimento funcional o un alimento médico que comprende la composición, definida anteriormente, y al menos un aditivo nutricional.

Igualmente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición, definida anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Igualmente, la presente invención también se refiere a una composición, definida anteriormente, para su uso como medicamento o alimento médico.

La presente invención también se refiere a una composición, definida anteriormente, para su uso en el tratamiento o prevención de sarcopenia, atrofia muscular, caquexia, fibromialgia, 10 lesión muscular, síndrome de fragilidad muscular, tensión muscular, fatiga muscular, espasmo muscular, contractura muscular o mialgia diferida en un mamífero.

Igualmente la presente invención también se refiere a un alimento médico que contiene una composición, definida anteriormente, para su uso en aumentar la resistencia muscular, 15 aumentar el rendimiento en deportistas, aumentar o mantener la fuerza muscular, aumentar o mantener la masa muscular, reducir o prevenir las agujetas musculares, reducir la tensión muscular, reducir o prevenir la fatiga muscular, reducir o prevenir un espasmo muscular, reducir una contractura muscular, reducir o prevenir una distensión muscular, reducir la fibromialgia, reducir el síndrome de fragilidad muscular, reducir el tiempo de recuperación 20 muscular, reducir el tiempo de recuperación de una lesión muscular, reducir la sarcopenia, reducir la atrofia muscular o reducir la caquexia en un mamífero.

La presente invención también se refiere al uso de una composición, definida anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de sarcopenia, 25 atrofia muscular, caquexia, fibromialgia, lesión muscular, síndrome de fragilidad muscular, tensión muscular, fatiga muscular, espasmo muscular, contractura muscular o mialgia diferida en un mamífero. Preferentemente, el uso es para el tratamiento o prevención de la atrofia muscular.

30 Igualmente, la presente invención también se refiere al uso de una composición definida anteriormente, para la preparación de un complemento alimenticio, un alimento funcional o un alimento médico, para aumentar la resistencia muscular, aumentar el rendimiento en deportistas, aumentar o mantener la fuerza muscular, aumentar o mantener la masa muscular, reducir o prevenir las agujetas musculares, reducir la tensión muscular, reducir o 35 prevenir la fatiga muscular, reducir o prevenir un espasmo muscular, reducir una contractura muscular, reducir o prevenir una distensión muscular, reducir la fibromialgia, reducir el

síndrome de fragilidad muscular, reducir el tiempo de recuperación muscular, reducir el tiempo de recuperación de una lesión muscular, reducir la sarcopenia, reducir la atrofia muscular o reducir la caquexia en un mamífero.

5 Igualmente, la presente invención también se refiere al uso de una composición, definida anteriormente, como un complemento alimenticio, un alimento funcional o un alimento médico, para aumentar la resistencia muscular, aumentar el rendimiento en deportistas, aumentar o mantener la fuerza muscular, aumentar o mantener la masa muscular, reducir o prevenir las agujetas musculares, reducir la tensión muscular, reducir o prevenir la fatiga
10 muscular, reducir o prevenir un espasmo muscular, reducir una contractura muscular, reducir o prevenir una distensión muscular, reducir la fibromialgia, reducir el síndrome de fragilidad muscular, reducir el tiempo de recuperación muscular, reducir el tiempo de recuperación de una lesión muscular, reducir la sarcopenia, reducir la atrofia muscular o reducir la caquexia en un mamífero.

15

Preferentemente, el uso es para aumentar la resistencia muscular. Igual de preferente es el uso para aumentar el rendimiento en deportistas.

Preferentemente, la reducción del tiempo de recuperación muscular tiene lugar después de
20 una actividad física o de una lesión muscular.

Preferentemente, el mamífero es un humano.

La presente invención también se refiere al uso de una composición, definida anteriormente,
25 como agente ergogénico.

Preferentemente, el malato de magnesio es malato de magnesio trihidrato, pero cuando se describen las relaciones en peso entre los componentes de las composiciones de la invención, no se contabilizan las moléculas de agua. Por ejemplo, cuando la relación en
30 peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio es 1:1, nos referimos a 1 de malato de magnesio, no a 1 de malato de magnesio trihidrato.

En la presente invención, el término “comprende” debe interpretarse de forma que también incluye el caso de “consiste únicamente en” y el de “consiste esencialmente en”.

35

En la presente invención, la abreviatura GSH hace referencia al glutatión en su forma reducida, y la abreviatura GSSG hace referencia a la forma oxidada del glutatión.

En la presente invención los siguientes términos tienen el significado indicado:

“Alimento funcional” se refiere a un alimento que, aparte de su papel nutritivo básico desde el punto de vista material y energético, es capaz de proporcionar un beneficio para la salud por contener uno o más componentes biológicamente activos o una combinación de componentes biológicamente activa. El alimento funcional forma parte de la dieta de un individuo.

“Complemento alimenticio” se refiere a un suplemento de la dieta que contiene en forma concentrada uno o más nutrientes u otros componentes biológicamente activos con efecto nutritivo o fisiológico beneficioso para la salud. Se administra en forma de comprimidos, cápsulas o en cualquier otra forma dosificada.

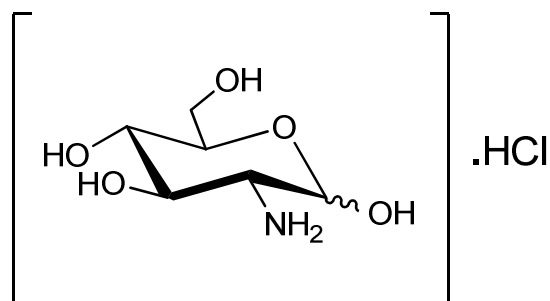
“Alimento médico” se refiere a un alimento administrado a un paciente bajo las instrucciones y la supervisión de un médico. Dicho alimento es específico para los requerimientos nutricionales de un paciente que tiene una determinada enfermedad, malestar o trastorno. Se utiliza en Estados Unidos y suele presentarse en forma de alimento, aunque también puede encontrarse en forma dosificada. En Europa el equivalente a “alimento médico” es “alimento dietético para usos médicos especiales”, que es un alimento destinado a una alimentación especial, que ha sido elaborado o formulado especialmente para satisfacer total o parcialmente las necesidades alimenticias de los pacientes cuya capacidad para ingerir, digerir, absorber, metabolizar o excretar alimentos normales o determinados nutrientes de los mismos o metabolitos sea limitada o deficiente, o esté alterada, o bien que necesiten otros nutrientes determinados clínicamente, cuyo tratamiento dietético no pueda efectuarse únicamente modificando la dieta normal, con otros alimentos destinados a una alimentación especial, o mediante ambas cosas. Puede estar en forma dosificada o no.

Un agente ergogénico es aquella sustancia que mejora el rendimiento en deportistas. Las composiciones de la presente invención actúan como agentes ergogénicos.

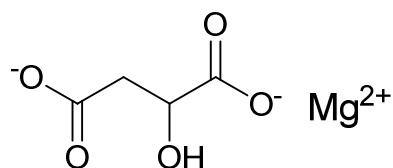
Los componentes de las composiciones de la presente invención clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona, ácido glucurónico y ácido málico son productos comerciales.

El clorhidrato de glucosamina (clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa), cuya estructura se muestra a continuación, está disponible en Bioibérica S.A.(www.bioiberica.com; código

producto: F1590):

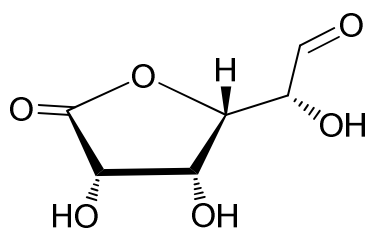


El malato de magnesio (sal de magnesio del ácido DL-málico), cuya estructura se muestra a continuación, está disponible en Jost Chemicals Co. (código producto (trihidrato): 2557):

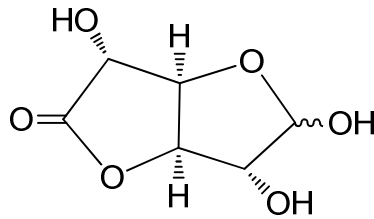


La glucuronolactona (D-glucurono- γ -lactona), está disponible en Merck (código producto: 841864) o en Sigma-Aldrich (código producto: 851450).

El compuesto puede existir en forma de aldehído monocíclico:

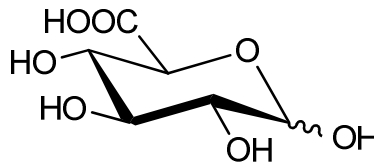


o en forma de hemiacetal bicíclico (lactol):

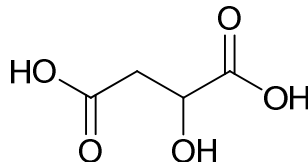


La glucuronolactona cuando se encuentra en solución está en equilibrio con el ácido glucurónico, por lo que cuando una composición de la invención está en solución acuosa, parte de la glucuronolactona se transforma en ácido glucurónico. Es conocido que a temperatura ambiente una solución acuosa de glucuronolactona alcanza un equilibrio de cerca del 20% de lactona y 80% de ácido en dos meses (The Merck Index, Twelfth Edition, 4476, página 760, año 1996).

El ácido glucurónico (ácido D-glucurónico), cuya estructura se muestra a continuación, está disponible en Sigma (código producto: G 5269):



El ácido DL-málico, cuya estructura se muestra a continuación, está disponible en Bartek Ingredients Inc. (código producto: 296):



Las composiciones de la presente invención se pueden preparar mezclando sus componentes en las proporciones deseadas. Por ejemplo, si se desea preparar una composición de la presente invención en estado sólido, se pueden mezclar sus componentes en estado sólido y, posteriormente, tamizar y homogeneizar la mezcla.

Para utilizar las composiciones de la presente invención en el tratamiento, profilaxis o

- prevención de sarcopenia, atrofia muscular, caquexia, fibromialgia, lesión muscular, síndrome de fragilidad muscular, tensión muscular, fatiga muscular, espasmo muscular, contractura muscular o mialgia diferida en un mamífero, se formulan en composiciones farmacéuticas adecuadas, recurriendo a técnicas y excipientes o vehículos convencionales,
- 5 como los descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2000, edited by Lippincott Williams and Wilkins, 20th edition, Philadelphia*. Las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para la administración al paciente. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente en dosis
- 10 requeridas. La administración de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse por diferentes vías, por ejemplo, oral, intravenosa, subcutánea, intramuscular, sublingual, intradérmica, nasal o tópica. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención, dependiendo dicha cantidad de muchos factores, como por ejemplo, el estado físico del
- 15 paciente, edad, sexo, vía de administración, frecuencia de administración o gravedad de la enfermedad. Además, se entenderá que dicha dosificación de la composición de la invención puede administrarse en unidades de dosis única o múltiple para proporcionar los efectos terapéuticos deseados.
- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención generalmente estarán en forma sólida, líquida o como gel. Entre las preparaciones farmacéuticas en forma sólida que pueden prepararse de acuerdo con la presente invención se incluyen polvos, minigránulos (pellets), comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, tabletas, liofilizados y supositorios. Entre las preparaciones en forma líquida se incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones,
- 25 jarabes, elixires, viales bebibles y tisanas. Se contemplan también las preparaciones de formas sólidas que se desean convertir, inmediatamente antes de ser utilizadas, en preparaciones en forma líquida. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.
- 30 Para utilizar las composiciones de la presente invención para aumentar la resistencia muscular, aumentar el rendimiento en deportistas, aumentar o mantener la fuerza muscular, aumentar o mantener la masa muscular, reducir o prevenir las agujetas musculares, reducir la tensión muscular, reducir o prevenir la fatiga muscular, reducir o prevenir un espasmo muscular, reducir una contractura muscular, reducir o prevenir una distensión muscular,
- 35 reducir la fibromialgia, reducir el síndrome de fragilidad muscular, reducir el tiempo de recuperación muscular, reducir el tiempo de recuperación de una lesión muscular, reducir la

sarcopenia, reducir la atrofia muscular o reducir la caquexia en un mamífero, se preparan complementos alimenticios o alimentos dietéticos para usos médicos especiales en formas dosificadas que contienen una composición de la invención y aditivos empleados en nutrición, o bien se preparan alimentos funcionales, adicionando las composiciones de la invención a los alimentos que forman parte de la dieta, o bien se preparan alimentos médicos o alimentos dietéticos para usos médicos especiales en formas no dosificadas que contienen una composición de la invención y nutrientes o alimentos. El complemento alimenticio puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones o sobres. El alimento funcional puede estar en forma de yogures, leche, leche fermentada, jugos de frutas, jugos de vegetales, sopas, cremas, alimentos deshidratados, galletas o alimentos infantiles. El alimento dietético para usos médicos especiales puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones, suspensiones o sobres o también como alimento para la alimentación especial de pacientes. El alimento médico suele presentarse en forma de alimento para la alimentación de pacientes, aunque también puede encontrarse en forma dosificada.

Las composiciones farmacéuticas, los complementos alimenticios, los alimentos funcionales o los alimentos médicos de la presente invención pueden contener además vitaminas y/o minerales. Las vitaminas se seleccionan de entre el grupo que consiste en vitamina C, vitamina E, vitamina A, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina D y biotina. Los minerales, en forma de sal, se seleccionan de entre el grupo que consiste en yodo, hierro, fósforo, potasio, selenio, zinc, cobre, manganeso y magnesio.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que las composiciones de la invención presentan ventajas, tales como: (i) reducen el estrés oxidativo (la composición de la invención que contiene una combinación de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico (C) es más eficaz en la reducción del estrés oxidativo que el clorhidrato de glucosamina (D), el malato de magnesio (A) y una combinación de clorhidrato de glucosamina, glucuronolactona y ácido málico (B)); (ii) presentan sinergia de acción (la composición de la invención que contiene una combinación de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico presenta un efecto sinérgico beneficioso sobre el estrés oxidativo); (iii) aumentan el rendimiento y la resistencia muscular (la administración de una composición de la invención permite que los animales aumenten su tiempo de carrera, así como la velocidad máxima alcanzada, parámetros relacionados con el rendimiento y resistencia muscular; (iv)

aumentan el número de mitocondrias a nivel muscular (la administración de una composición de la invención produce un incremento de los niveles de citocromo C, que es un indicador representativo del número de mitocondrias a nivel muscular); (v) reducen los niveles de proteínas oxidadas (carboniladas) del músculo sóleo; (vi) no provocan daños tisulares y (vii) no son dopantes (ninguno de sus componentes están en la lista de la agencia mundial antidopaje WADA (World Anti-Doping Agency)).

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el tiempo de carrera en minutos de ratones a los que se les administró agua o una composición de la invención. El tiempo de carrera se determinó en una prueba de esfuerzo, que consistió en dejarlos correr hasta agotamiento.

La Figura 2 muestra la velocidad máxima en $\text{m} \cdot \text{min}^{-1}$ alcanzada por ratones a los que se les administró agua o una composición de la invención. La velocidad de carrera se determinó en una prueba de esfuerzo, que consistió en dejarlos correr hasta agotamiento.

La Figura 3 muestra la relación glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) en sangre de ratones en reposo o agotados a causa del ejercicio, a los que se les administró agua o una composición de la invención durante una semana.

La Figura 4 muestra el tiempo de carrera en minutos de ratones en reposo o con entrenamiento físico durante 8 semanas, a los que se les administró agua o una composición de la invención diariamente. El tiempo de carrera se determinó en una prueba de resistencia aeróbica, que consistió en dejarlos correr hasta agotamiento a una velocidad que era el 75% de la velocidad máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo.

La Figura 5 muestra los niveles de la proteína citocromo C (indicador del número de mitocondrias a nivel muscular) en el músculo gastrocnemio de ratones en reposo o con entrenamiento físico durante 8 semanas, a los que se les administró agua o una composición de la invención diariamente.

La Figura 6 muestra los niveles de proteínas carboniladas (oxidadas) en el músculo sóleo de ratones con entrenamiento físico durante 8 semanas, a los que se les administró agua o una composición de la invención diariamente.

La Figura 7 muestra un estudio de sinergia. Se representa la relación glutatión oxidado

(GSSG) a glutatión reducido (GSH) en sangre de ratones en reposo o agotados a causa del ejercicio, a los que se les administró durante una semana agua o una composición de la invención que contenía una combinación de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico (C), o malato de magnesio (A) o una combinación de clorhidrato de glucosamina, glucuronolactona y ácido málico (B).

La Figura 8 muestra un estudio comparativo de eficacia. Se representa la relación glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) en sangre de ratones agotados a causa del ejercicio, a los que se les administró durante una semana agua o una composición de la invención que contenía una combinación de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico (C), o clorhidrato de glucosamina (D).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas:

Los siguientes ejemplos son a título ilustrativo, y no representan una limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Comprimidos de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico

Los comprimidos se prepararon siguiendo procedimientos convencionales.

Contenido de principios activos por comprimido:

Clorhidrato de glucosamina	166,50 mg
Malato de magnesio trihidrato	469,50 mg (362,50 mg de malato de magnesio)
Glucuronolactona	66,50 mg
Ácido málico	106,50 mg

Ejemplo 2: Efecto de una composición de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico sobre el tiempo de carrera, la velocidad de carrera y el estrés oxidativo en ratones

El objetivo del estudio era, por un lado, determinar el efecto de una composición de la invención sobre el tiempo de carrera y la velocidad máxima alcanzada, parámetros relacionados con la resistencia muscular y con el rendimiento en deportistas. Por otro lado, el estudio nos permitiría determinar la capacidad de una composición de la invención de contrarrestar el estrés oxidativo.

El GSH es un antioxidante endógeno que ayuda a proteger las células de especies reactivas

del oxígeno como los radicales libres y los peróxidos. La proporción de glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) dentro de las células se utiliza como medida de la toxicidad celular. Una composición que reduzca la proporción GSSG/GSH tendrá un buen efecto protector frente al estrés oxidativo, lo que se traducirá en una buena salud muscular.

- 5 Por lo tanto, dicha composición será útil en el tratamiento o prevención de enfermedades, afecciones, disfunciones, alteraciones o molestias musculares.

Materiales y métodos

Un total de 36 ratones de la cepa C57BL/6 fueron divididos en 4 grupos experimentales:

Grupo Reposo + Agua (n=9): Animales en reposo y sin tratamiento.

- 10 Grupo Reposo + Composición (n=9): Animales en reposo y tratados con la composición.

Grupo Ejercicio + Agua (n=9): Animales agotados por el ejercicio y sin tratamiento.

Grupo Ejercicio + Composición (n=9): Animales agotados por el ejercicio y tratados con la composición.

- 15 Los grupos sin tratamiento son denominados Grupos placebo y los Grupos con tratamiento son los Grupos tratados.

La composición de la invención contenía en estado sólido una combinación de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico, en una relación en peso
20 clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio a glucuronolactona a ácido málico de 1:2,17:0,40:0,60.

La cantidad de composición administrada fue de 0,5 g de composición por kg de peso del animal.

25

Los animales de los Grupos Ejercicio fueron habituados durante 1 semana al tipo de ejercicio que se realizó en la prueba de esfuerzo. Diariamente se les administraron en el agua de bebida los tratamientos correspondientes (Grupos tratados) o únicamente agua (Grupos placebo), durante una semana antes de realizar la prueba de esfuerzo, que
30 consistió en dejar correr a los animales hasta agotamiento. Se considera que los animales están agotados cuando no son capaces de continuar corriendo.

2A) Determinación del efecto sobre el tiempo de carrera y la velocidad de carrera:

El tiempo de carrera se determinó dejando correr cada animal en el tapiz rodante hasta
35 agotamiento y la velocidad de carrera es la velocidad máxima alcanzada en este test.

Resultados

Como se puede observar en la Figura 1, el grupo de ratones tratado diariamente con la composición de la invención a una dosis de 0,5 g.kg⁻¹ de peso mostró un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,01$) del tiempo de carrera del orden del 40% comparado con el Grupo placebo (animales agotados por el ejercicio y sin tratamiento).

Como se puede observar en la Figura 2, la administración diaria de la composición de la invención a una dosis de 0,5 g.kg⁻¹ de peso produjo un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) del orden del 24% de la velocidad máxima alcanzada respecto al Grupo placebo (animales agotados por el ejercicio y sin tratamiento).

2B) Determinación del efecto sobre el estrés oxidativo:

Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del protocolo de ejercicio por dislocación cervical y se les extrajo muestras de sangre para el análisis del cociente GSSG/GSH y la evaluación del efecto sobre el estrés oxidativo.

Resultados

Los resultados plasmados en la Figura 3 demuestran que la administración de la composición de la invención durante una semana a animales en estado de reposo produjo una reducción del orden del 85% del grado de estrés oxidativo ($p < 0,01$) respecto al Grupo placebo, al que se le administró únicamente agua (Grupo Reposo + Agua).

Como se puede observar en la Figura 3, la práctica de ejercicio produjo un incremento significativo de la relación GSSG/GSH que se contrarrestó de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$) por la administración a diario de la composición de la invención. La disminución del grado de estrés oxidativo del Grupo tratado (Grupo Ejercicio + Composición) fue del orden del 90% respecto al Grupo placebo, al que se le administró únicamente agua (Grupo Ejercicio + Agua).

Los resultados del presente Ejemplo ponen de manifiesto que la composición de la invención es capaz de reducir el estrés oxidativo, por lo que será útil en el tratamiento o prevención de las enfermedades, afecciones, disfunciones, alteraciones o molestias musculares citadas en la presente invención. También se ha demostrado que la composición de la presente invención aumenta la resistencia muscular.

Ejemplo 3: Efecto de una composición de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico sobre el tiempo de carrera en un estudio

de resistencia aeróbica después de 8 semanas de entrenamiento

La resistencia aeróbica es la capacidad que tiene el cuerpo humano de desarrollar un esfuerzo de intensidad reducida o media durante un tiempo prolongado. Dicha capacidad depende de la gestión del oxígeno: es decir, del equilibrio que el sujeto consigue realizar entre la necesidad de oxígeno por la actividad y el consumo que efectivamente realiza. Una persona con buena resistencia aeróbica puede tolerar la fatiga que genera el ejercicio, logrando mantener el ritmo y la intensidad durante un tiempo considerable. Quien tiene una elevada resistencia aeróbica, de este modo, no experimenta una caída relevante del rendimiento físico aún cuando pasan los minutos. Los atletas que corren distancias largas, como los maratonistas, necesitan una gran resistencia aeróbica para sostener el esfuerzo que demandan estas competencias.

El objetivo era estudiar el efecto de la administración por vía oral de una composición de la invención sobre la resistencia aeróbica en ratones entrenados durante 8 semanas.

15 Materiales y métodos

Un total de 36 ratones de la cepa C57BL/6 fueron divididos en 4 grupos experimentales:

Grupo Reposo + Agua (n=9): Animales en reposo y sin tratamiento.

Grupo Reposo + Composición (n=9): Animales en reposo y tratados con la composición.

Grupo Ejercicio + Agua (n=9): Animales entrenados y sin tratamiento.

20 Grupo Ejercicio + Composición (n=9): Animales entrenados y tratados con la composición.

Los grupos sin tratamiento son denominados Grupos placebo y los Grupos con tratamiento son los Grupos tratados.

25 La composición de la invención contenía en estado sólido una combinación de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico, en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio a glucuronolactona a ácido málico de 1:2,17:0,40:0,60.

30 La cantidad de composición administrada fue de 0,5 g de composición por kg de peso del animal.

Diariamente se les administraron en el agua de bebida los tratamientos correspondientes (Grupos tratados) o únicamente agua (Grupos placebo). Todos los animales de los Grupos

35 Reposo (Grupo Reposo + Agua y Grupo Reposo + Composición) fueron habituados al tapiz rodante 2 veces a la semana durante 15 minutos. La velocidad de carrera en estos grupos

era muy baja e insuficiente para producir adaptaciones. Los animales de los grupos Ejercicio (Grupo Ejercicio + Agua y Grupo Ejercicio + Composición) realizaron ejercicio en el tapiz rodante, 5 días a la semana, durante 8 semanas. Antes de iniciar el protocolo de entrenamiento, así como tras las 8 semanas de ejercicio, se realizaron 2 pruebas de esfuerzo: el test de la velocidad máxima alcanzada y el test de resistencia aeróbica. El test de resistencia aeróbica consistió en calcular la velocidad correspondiente al 75% de la velocidad máxima alcanzada y dejar que el animal corriera a esta velocidad hasta agotamiento. Transcurridas 24 horas desde la última prueba de esfuerzo se sacrificaron todos los animales y se les extrajo el músculo sóleo, el músculo gastrocnemio y muestras de sangre. Los tejidos fueron congelados a -80°C hasta su uso.

Resultados

Como se puede observar en la Figura 4, los animales en reposo y administrados con la composición de la invención durante 8 semanas (Grupo Reposo + Composición) experimentaron un incremento ($p<0,01$) en el tiempo de carrera de más del 100% respecto al correspondiente Grupo placebo (Grupo Reposo + Agua). Los animales del Grupo tratado y entrenados (Grupo Ejercicio + Composición) aumentaron su resistencia aeróbica ($p<0,01$) del orden del 50%, respecto a los animales del grupo placebo y entrenados (Grupo Ejercicio + Agua).

Ejemplo 4: Efecto de una composición de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico sobre los valores de Citocromo C en el músculo gastrocnemio de ratones

Es conocido que con la edad se produce un incremento del daño por oxidación en el ADN mitocondrial. El citocromo C es una proteína pequeña que funciona como transportador de electrones entre los complejos respiratorios III y IV, y que se encuentra localizada en la membrana mitocondrial interna. Los niveles de citocromo C son un indicador representativo del número de mitocondrias a nivel muscular. Es conocido que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo son factores importantes en la atrofia muscular, sarcopenia y otras enfermedades o afecciones musculares. Por ello es importante que en el tratamiento de enfermedades, afecciones, disfunciones, alteraciones o molestias musculares se produzca un aumento del número de mitocondrias musculares.

Materiales y métodos

Se utilizó el músculo gastrocnemio congelado a -80°C del Ejemplo 3.

La determinación de los niveles de citocromo C en músculo gastrocnemio se llevó a cabo mediante la técnica de Western Blot. Se realizó una electroforesis con gel de Poliacrilamida-

SDS. Una vez finalizado el desplazamiento electroforético el gel fue transferido a una membrana de PVDF (Di-fluoruro de polivinilideno) mediante electrotransferencia. A continuación, las membranas se incubaron con tampón de bloqueo, anticuerpo primario y secundario y se expusieron en el sistema Image Quant LAS4000 para la visualización. Los resultados fueron cuantificados mediante el programa "Image Gauge".

Resultados

Como se puede observar en la Figura 5, la administración de la composición de la invención a los animales en estado de reposo produjo un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) del orden del 58% del número de mitocondrias. Los animales del grupo tratado y entrenados (Grupo Ejercicio + Composición) mostraron un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) del número de mitocondrias del orden del 54%, comparado con el Grupo placebo (Grupo Ejercicio + Agua).

Ejemplo 5: Efecto de una composición de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico sobre el nivel de proteínas carboniladas (oxidadas) en el músculo sóleo de ratones

El estrés oxidativo tiene efectos negativos en salud muscular y rendimiento porque produce daño a nivel de proteínas, lípidos, ADN y altera las funciones de las células musculares induciendo dolor muscular, debilidad y fatiga. Además, el estrés oxidativo causa daño también a nivel mitocondrial reduciendo su capacidad de generar energía. Como consecuencia de una función mitocondrial reducida, los músculos reciben menos energía y esto causa fatiga muscular y atrofia muscular por la edad. Es importante que en el tratamiento de enfermedades, afecciones, disfunciones, alteraciones o molestias musculares se produzca una disminución de proteínas oxidadas (carboniladas).

Materiales y métodos

Para medir el efecto sobre la oxidación de las proteínas se utilizó el músculo sóleo congelado de los grupos del Ejemplo 3 que hicieron ejercicio, ya que es conocido que el deporte intenso produce un alto grado de oxidación.

La determinación de los niveles de proteínas carboniladas en músculo sóleo se llevó a cabo mediante la técnica de Western Blot, bajo el mismo procedimiento utilizado en el Ejemplo 4.

Resultados

Como se puede observar en la Figura 6, en los animales del Grupo tratado y entrenados (Grupo Ejercicio + Composición) se produjo una reducción estadísticamente significativa

($p < 0,05$) del orden del 23% de los niveles de proteínas carboniladas en el músculo sóleo, comparado con el Grupo placebo (Grupo Ejercicio + Agua).

Ejemplo 6: Estudio de sinergia *in vivo* de una composición de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico

5 El objetivo del estudio fue determinar si existía un efecto sinérgico entre los componentes de la composición de la invención C. Para ello, se compararon las eficacias de la composición de la invención (C), del malato de magnesio (A) y de una composición de clorhidrato de glucosamina, glucuronolactona y ácido málico (B) sobre el estrés oxidativo.

10 En el mismo estudio también se comparó la eficacia de la composición de la invención C (clorhidrato de glucosamina + malato de magnesio + glucuronolactona + ácido málico) con la eficacia del clorhidrato de glucosamina (D).

Materiales y métodos

En el estudio se determinó el efecto de:

A: malato de magnesio trihidrato

15 B: clorhidrato de glucosamina + glucuronolactona + ácido málico

C: composición de la invención (clorhidrato de glucosamina + malato de magnesio + glucuronolactona + ácido málico)

D: clorhidrato de glucosamina

Un total de 54 ratones fueron divididos en 6 grupos experimentales:

20 Grupo Reposo + Agua ($n=9$): Animales en reposo y sin tratamiento.

Grupo Ejercicio + Agua ($n=9$): Animales agotados por el ejercicio y sin tratamiento.

Grupo Ejercicio + A ($n=9$): Animales agotados por el ejercicio y tratados con el compuesto A ($0,29 \text{ g.kg}^{-1}$ de peso).

25 Grupo Ejercicio + B ($n=9$): Animales agotados por el ejercicio y tratados con la composición B ($0,21 \text{ g.kg}^{-1}$ de peso).

Grupo Ejercicio + C ($n=9$): Animales agotados por el ejercicio y tratados con la composición de la invención C ($0,5 \text{ g.kg}^{-1}$ de peso).

Grupo Ejercicio + D ($n=9$): Animales agotados por el ejercicio y tratados con el compuesto D ($0,1 \text{ g.kg}^{-1}$ de peso).

30

La composición de la invención C contenía en estado sólido una combinación de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico, en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio a glucuronolactona a ácido málico de 1:2,17:0,40:0,60.

La composición B contenía en estado sólido una combinación de clorhidrato de glucosamina, glucuronolactona y ácido málico, en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a glucuronolactona a ácido málico de 1:0,40:0,60.

5 Diariamente se les administraron en el agua de bebida los tratamientos correspondientes (Grupos tratados) o agua (Grupos placebo) durante una semana antes de realizar la prueba de esfuerzo. Los animales fueron sacrificados inmediatamente después del protocolo de ejercicio por dislocación cervical y se les extrajo muestras de sangre para el análisis del cociente GSSG/GSH y la evaluación del efecto sobre el estrés oxidativo.

10 Resultados

Como se puede observar en la Figura 7, no se produjo ningún efecto reductor de la relación (GSSG/GSH) x 100 cuando se administraron el compuesto A y la composición B, por separado, a animales que practicaron ejercicio. En cambio, la administración de la composición de la invención C a animales que practicaron ejercicio condujo a un incremento del orden del 56% de la capacidad antioxidante, según refleja la relación (GSSG/GSH) x 100 (p<0,05), si lo comparamos con el correspondiente Grupo placebo (Ejercicio + Agua). Por tanto, existe un efecto sinérgico entre los componentes de la composición de la invención C cuando se administran conjuntamente.

20 Por otro lado, como se puede observar en la Figura 8, no hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo al que se le administró clorhidrato de glucosamina (Ejercicio + D) y el Grupo placebo (Ejercicio + Agua). En cambio, la administración de la composición de la invención (Ejercicio + C) provocó un incremento de la capacidad antioxidante del orden del 56%, habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) entre el grupo al que se le administró el clorhidrato de glucosamina (Ejercicio + D) y el grupo al que se le administró la composición de la invención C (Ejercicio + C).

Ejemplo 7: Determinación del daño tisular en ratones al administrarles una composición de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico

30 Tras la administración a los ratones de una composición de la invención que contenía una combinación de clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, glucuronolactona y ácido málico, en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio a glucuronolactona a ácido málico de 1:2,17:0,40:0,60, el veterinario descartó daño tisular por sus observaciones a nivel macroscópico.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición que comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, ácido málico y glucuronolactona y/o ácido glucurónico.
- 5
- 2.- La composición según la reivindicación 1, que comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, ácido málico y glucuronolactona.
- 3.- La composición según la reivindicación 1, que comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, ácido málico y ácido glucurónico.
- 10
- 4.- La composición según la reivindicación 1, que comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, ácido málico, glucuronolactona y ácido glucurónico.
- 15
- 5.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el clorhidrato de glucosamina y el malato de magnesio están presentes en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a malato de magnesio comprendida entre, 1:1 y 1:6.
- 20
- 6.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el clorhidrato de glucosamina y la glucuronolactona y/o el ácido glucurónico están presentes en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a glucuronolactona y/o ácido glucurónico comprendida entre, 1:0,1 y 1:1.
- 25
- 7.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el clorhidrato de glucosamina y el ácido málico están presentes en una relación en peso clorhidrato de glucosamina a ácido málico comprendida entre, 1:0,1 y 1:5.
- 30
- 8.- Un complemento alimenticio, un alimento funcional o un alimento médico que comprende la composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y al menos un aditivo nutricional.
- 9.- Una composición farmacéutica que comprende la composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35
- 10.- Uso de una composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de sarcopenia, atrofia muscular, caquexia, fibromialgia, lesión muscular, síndrome de fragilidad muscular, tensión

muscular, fatiga muscular, espasmo muscular, contractura muscular o mialgia diferida en un mamífero.

- 5 11.- Uso de una composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un complemento alimenticio, un alimento funcional o un alimento médico, para aumentar la resistencia muscular, aumentar el rendimiento en deportistas, aumentar o mantener la fuerza muscular, aumentar o mantener la masa muscular, reducir o prevenir las agujetas musculares, reducir la tensión muscular, reducir o prevenir la fatiga muscular, reducir o prevenir un espasmo muscular, reducir una contractura muscular, reducir o prevenir una
- 10 distensión muscular, reducir la fibromialgia, reducir el síndrome de fragilidad muscular, reducir el tiempo de recuperación muscular, reducir el tiempo de recuperación de una lesión muscular, reducir la sarcopenia, reducir la atrofia muscular o reducir la caquexia en un mamífero.

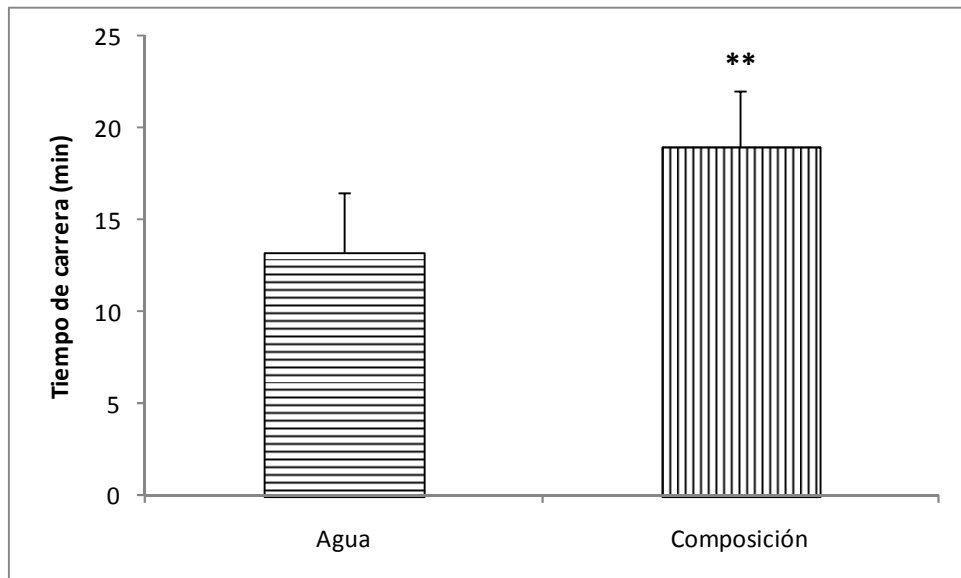


FIGURA 1

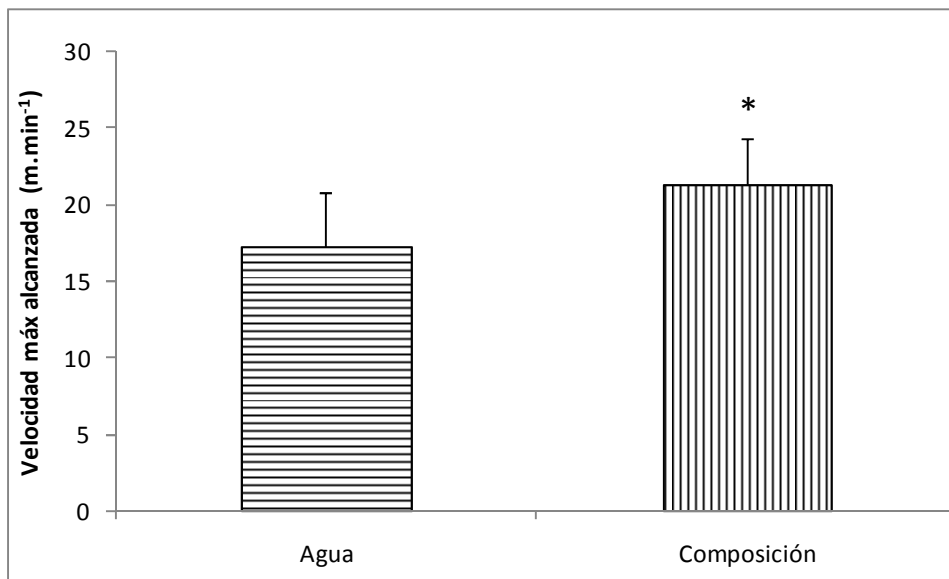


FIGURA 2

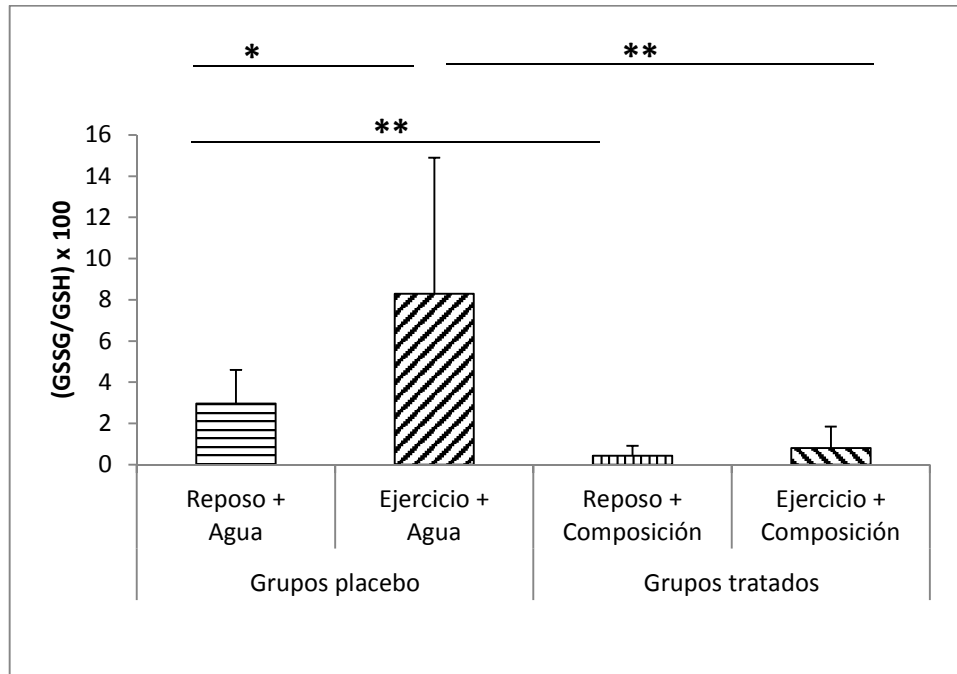


FIGURA 3

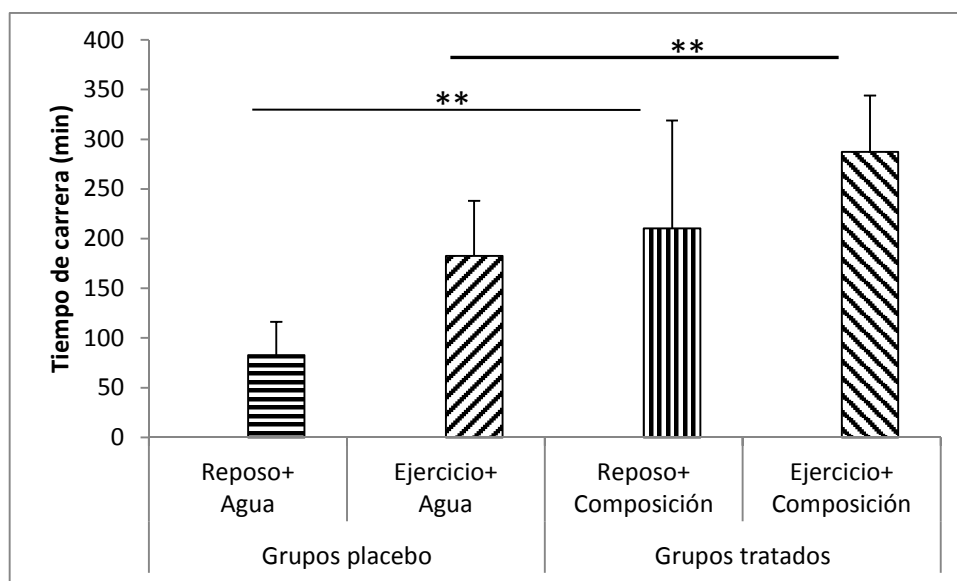


FIGURA 4

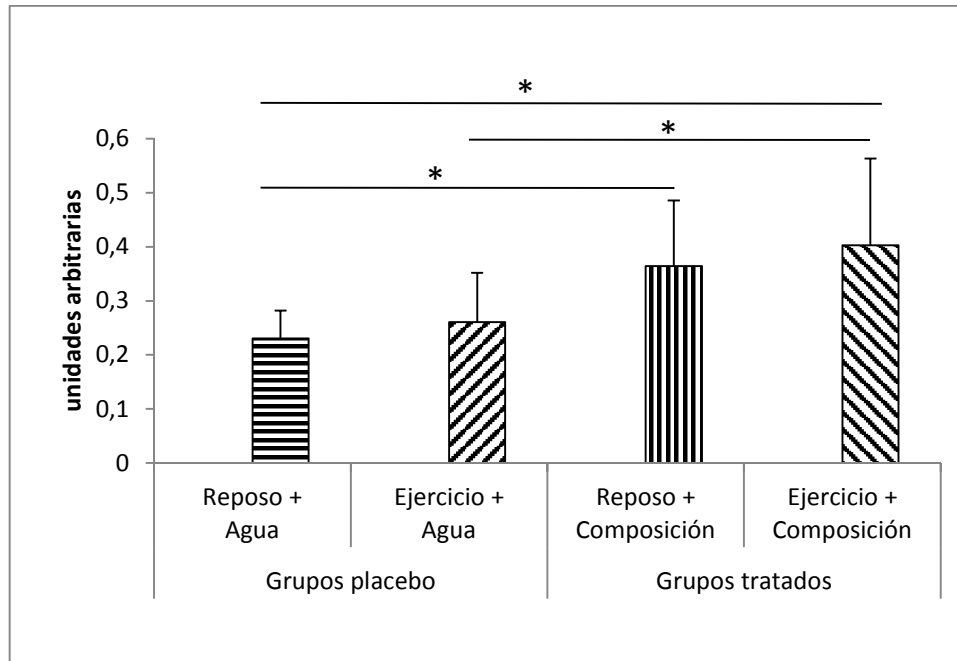


FIGURA 5

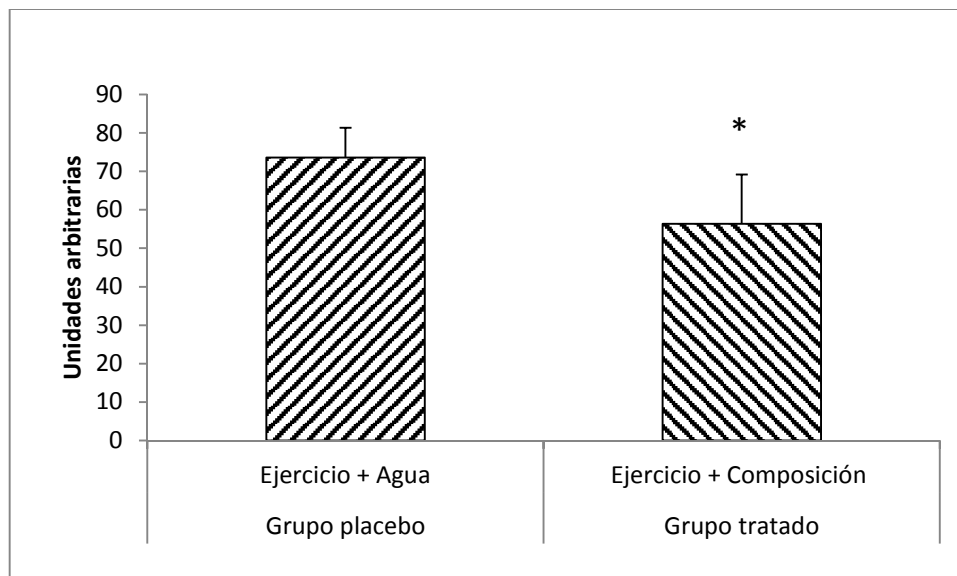


FIGURA 6

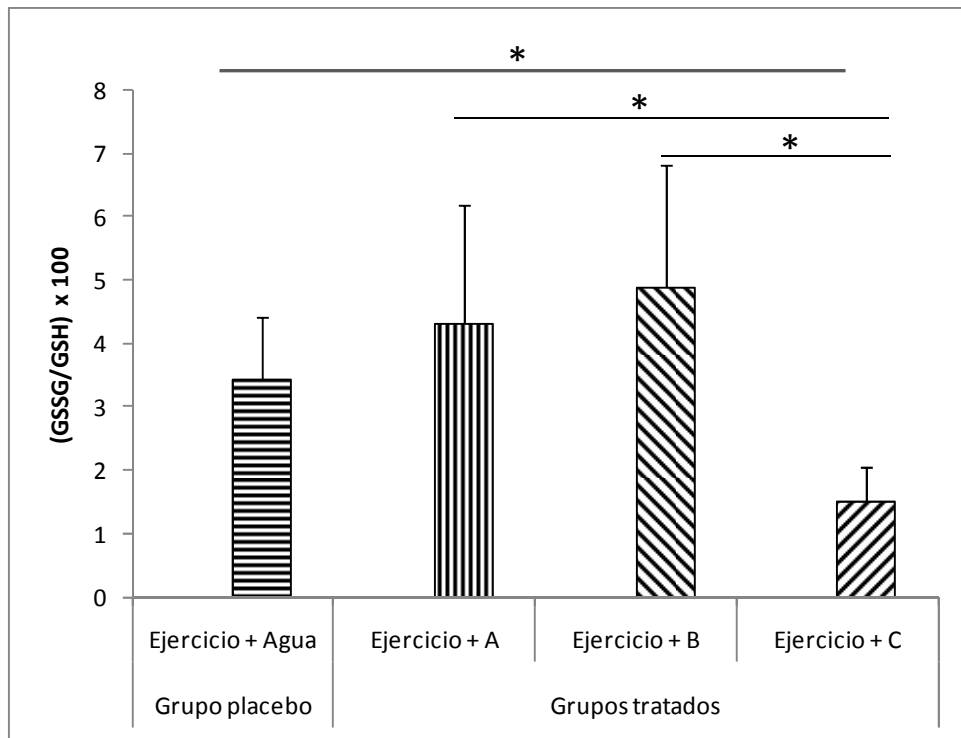


FIGURA 7

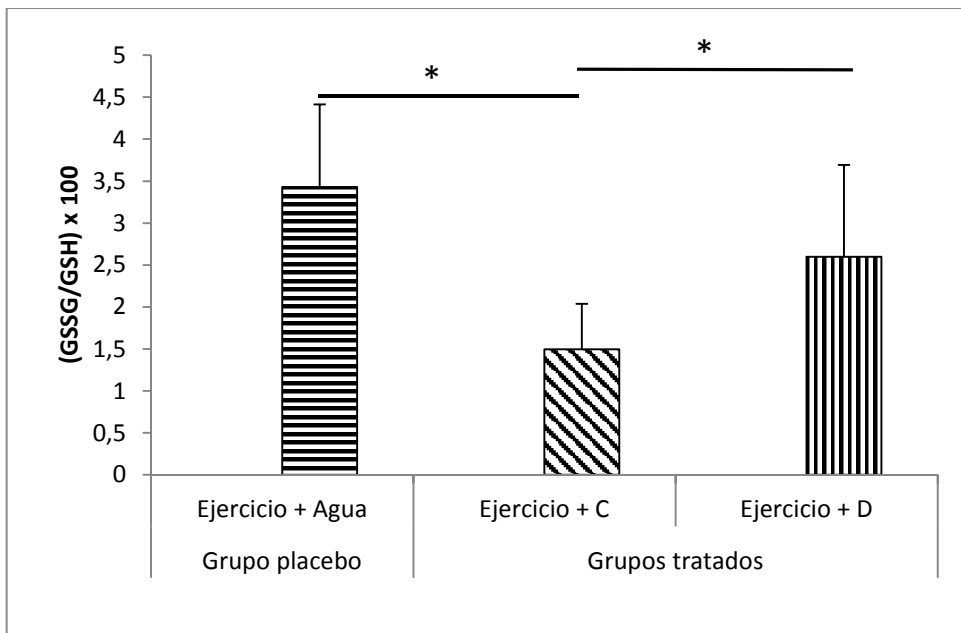


FIGURA 8



- ②① N.º solicitud: 201630232
②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.02.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 2001051134 A1 (PANDYA MAHENDRA) 13/12/2001, resumen, párrafos [0012], [0013], reivindicaciones 1-8	1-11
A	WO 0193847 A2 (PROCTER & GAMBLE) 13/12/2001, ejemplos	1-11
A	ES 2211334 A1 (MASTERFARM S L) 01/07/2004, Resumen y reivindicación 1.	1-11
A	US 2003104107 A1 (GILLOTA WILLIAM) 05/06/2003, resúmen, figura 1, párrafos [0158]	1-11
A	CAMPBELL, B., WILBORN, C., LA BOUNTY, P et al, Review: International Society of Sports Nutrition Position stand: energy drinks. Journal of the International Society of Sports Nutrition (2013), Vol 10, Nº 1, Páginas 1-16.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
31.10.2016

Examinador
A. Barrios de la Fuente

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/185 (2006.01)
A61K31/7008 (2006.01)
A61K31/194 (2006.01)
A61K31/365 (2006.01)
A61K31/351 (2006.01)
A23L33/10 (2016.01)
A61P21/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A23L, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPIAP, TCM, TXPEA-C, TXPEE, TXPEF, TXPEH, TXPEI, TXPEP, TXPEPEA, TXTPES, TXPUS, TXPWEOA, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, XPESP2, NPL,

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.10.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2001051134 A1 (PANDYA MAHENDRA)	13.12.2001
D02	WO 0193847 A2 (PROCTER & GAMBLE)	13.12.2001
D03	ES 2211334 A1 (MASTERFARM S L)	01.07.2004
D04	US 2003104107 A1 (GILLOTTA WILLIAM)	05.06.2003
D05	CAMPBELL, B., WILBORN, C., LA BOUNTY, P et al, Review: International Society of Sports Nutrition position stand: energy drinks. Journal of the International Society of Sports Nutrition (2013), Vol 10, Nº 1, Páginas 1-16.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud tiene por objeto una composición que comprende clorhidrato de glucosamina, malato de magnesio, ácido málico y glucuronolactona y/o ácido glucurónico (Reivindicaciones 1-9). También es objeto de la presente solicitud el uso de dicha composición para preparar un medicamento (reivindicación 10) o un complemento alimenticio, alimento funcional o alimento médico (reivindicación 11).

D01 divulga una composición efervescente para el tratamiento de las molestias musculares que puede producir malato de magnesio in situ. La composición comprende ácido málico y glucosamina, entre otros componentes (resumen, párrafo 0012, reivindicaciones 1-8).

D02 divulga diferentes composiciones que comprenden clorhidrato de glucosamina y ácido málico (ejemplos) para la preparación de medicamentos o alimentos que aportarían beneficios para la salud en lo que respecta a las articulaciones, huesos, corazón o procesos inflamatorios (resumen).

D03 divulga suplementos nutricionales para el tratamiento de síndromes relacionados con la fatiga, que comprenden ácido málico y magnesio en forma de cualquiera de sus sales (Resumen y reivindicación 1).

D04 divulga bebidas energéticas que comprenden clorhidrato de glucosamina y una sal de magnesio (resumen, figura 1, reivindicación 1 y párrafo [0158]).

D05 ofrece una revisión sobre diferentes bebidas y otros productos energéticos. Se divulgan así composiciones que comprenden glucuronolactona y ácido málico.

Los documentos arriba mencionados son solamente un reflejo del estado de la técnica que no anticipan la composición reivindicada. De la misma manera, se considera que no existen informaciones ni sugerencias en estos documentos que dirijan al experto en la materia hacia la composición reivindicada, por lo que se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-11 es nuevo e implica actividad inventiva para el experto en la materia en el sentido del artículo 6.1 y 8.1 de la Ley de patentes 11/86.