

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 087**

51 Int. Cl.:

A61K 31/12 (2006.01)
A01N 37/18 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
A61K 36/906 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2011 PCT/US2011/045480**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12015882**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2011 E 11813088 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2629610**

54 Título: **Métodos y composiciones para prevenir y aliviar los calambres musculares y para la recuperación de la irritabilidad neuromuscular y de la fatiga después del ejercicio**

30 Prioridad:

27.07.2010 US 368059 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2017

73 Titular/es:

FLEX PHARMA, INC. (100.0%)
Prudential Tower, 800 Boylston Street
Waban, MA 02468, US

72 Inventor/es:

BEAN, BRUCE P.;
MACKINNON, DONALD y
MACKINNON, RODERICK

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 647 087 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).

Métodos y composiciones para prevenir y aliviar los calambres musculares y para la recuperación de la irritabilidad neuromuscular y de la fatiga después del ejercicio

Descripción

5 **Antecedentes de la invención**

[0001] "Rote Liste 2004", 1 enero de 2004, Frankfurt/páginas principales 62090-62092 XP002725487 se refiere a pastillas o granulados que se disuelven en agua.

10 [0002] CN 101040720 A se refiere a un líquido utilizado en un tipo de producción de alimentos de soja.

[0003] XP002725488 "Caracterización de salsa de soja" se refiere a la composición y producción de salsa de soja.

15 [0004] El documento US 2003/180226 A1 se refiere a un aerosol antibacteriano para estornudar.

[0005] El documento US 2009/029345 A1 se refiere a la identificación y el uso de activadores del músculo esquelético.

20 [0006] WO 2009/137686 A1 se refiere a composiciones para diagnosticar y tratar condiciones de dolores musculares patológicos/de fatiga.

[0007] El documento US 2010/099772 A1 se refiere a un método para inhibir uno o más canales iónicos regulados por voltaje en una célula.

25 [0008] Vriens et. al.: "Compuestos herbales y toxinas que modulan los canales TRP", Current Neuro-Pharmacology, vol. 6, nº 1, marzo de 2008, p. 79-96, XP002556013 proporciona una visión general de los compuestos a base de hierbas que modulan los canales TRP.

30 [0009] Montell: "New Light on TRP and TRPL", Molecular Pharmacology, vol. 52, nº 5, noviembre de 1997, p. 755-763, XP002162963 se refiere a los mecanismos de los canales de calcio operados en la tienda.

[0010] En general, la invención se refiere a composiciones para uso en la prevención, tratamiento o mejora de los calambres musculares y/o acelerar la recuperación del nervio-músculo de la fatiga por ejercicio.

35 [0011] Los calambres musculares, la contracción involuntaria y contundente de los músculos, a menudo son dolorosos y pueden durar un período de tiempo prolongado. Las contracciones musculares y los calambres pueden ser desencadenados por el ejercicio y también pueden ocurrir espontáneamente (p. ej., cólicos nocturnos o nocturnos). El mecanismo fisiológico subyacente de los calambres musculares es desconocido. La comprensión reciente ha llevado a la hipótesis de que los calambres son resultado del disparo eléctrico excesivo de las neuronas (neuronas motoras) que se proyectan desde la médula espinal y desencadenan la contracción de los músculos esqueléticos (Schwellnus, Br J Sports Med. 43: 401-8, 2009 Miller et al., Med Sci Sports Exerc. 42: 953 - 61, 2010). La recuperación del ejercicio extenuante puede asociarse con irritabilidad neuromuscular, asociada con fatiga neuromuscular, que puede o no estar asociada con el desarrollo de cólicos francos. Pocos tratamientos y regímenes terapéuticos están disponibles para aliviar esta irritabilidad neuromuscular.

40 [0012] Existe una necesidad en la técnica de métodos mejorados y composiciones para prevenir, tratar y aliviar los calambres musculares y/o acelerar la recuperación del nervio-músculo de la fatiga por ejercicio mediante la reducción de la irritabilidad neuromuscular. Como se muestra aquí, las composiciones que incluyen activadores de los canales TRP y ASIC pueden ser útiles para prevenir, tratar o mejorar los calambres musculares y/o acelerar la recuperación del músculo nervioso de, por ejemplo, la fatiga del ejercicio. Además, estas composiciones pueden ser útiles en el tratamiento de la irritabilidad neuromuscular que puede o no asociarse con el desarrollo de cólicos francos.

55 **Resumen de la invención**

[0013] La presente invención está dirigida a la prevención, tratamiento o mejora de los calambres musculares y/o aceleración de la recuperación del nervio-músculo de la fatiga por ejercicio usando una composición con un activador de los canales de TRPV1, un activador de los canales TRPA1, y/o un activador de canales ASIC.

60 [0014] En un primer aspecto, la invención presenta una composición formulada para la ingestión oral que comprende una cantidad eficaz de uno o más activadores de los canales TRPV1, activadores de los canales TRPA1, activadores de los canales ASIC, o cualquier combinación de los mismos para su uso en un método para tratar calambres musculares, irritabilidad musculoesquelética, o para mejorar la recuperación muscular en un sujeto que lo necesite, en donde dicho método comprende administrar dicha composición al sujeto;

65 en el que dicha composición es una formulación oral que es un líquido, bebida, gel, sólido, semisólido, goma de

mascar o pulverizador; donde dicha composición se administra a dicho sujeto antes, durante o después del ejercicio, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de dos o tres activadores de canal TRP diferentes seleccionados independientemente de:

- 5 (a) capsaicina u otros capsaicinoides;
 (b) cinamaldehído o aceite de canela; y
 (c) gingeroles,

10 y en el que dicha composición comprende al menos un activador de canal TRPV1 en el que dicho activador de canal TRPV1 es capsaicina u otro capsaicinoide.

15 **[0015]** La invención también presenta una composición formulada para la ingestión oral por un sujeto, comprendiendo dicha composición una cantidad eficaz de uno o más activadores del canal seleccionado a partir de activadores del canal de TRPV1, activadores de los canales TRPA1, y activadores de los canales ASIC para su uso en un método para tratar calambres musculares, irritabilidad musculoesquelética, o para mejorar la recuperación muscular en un sujeto que lo necesita,
 en el que dicha composición es un líquido, bebida, gel, sólido, semisólido, goma de mascar o aerosol,
 en el que dicha composición tiene un pH superior a aproximadamente 3,5,
 en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de dos o tres activadores de canal TRP diferentes
 20 seleccionados independientemente de:

- 25 (a) capsaicina u otros capsaicinoides;
 (b) cinamaldehído o aceite de canela; y
 (c) gingeroles,

30 y en el que dicha composición comprende un activador de canal TRPV1 en el que dicho activador de canal TRPV1 es capsaicina u otro capsaicinoide. En otro aspecto más, la invención presenta una composición para la activación de uno o más subtipos de canales TRP en una neurona gastroesofágica, comprendiendo dicha composición una cantidad efectiva de dos o tres activadores de canales TRP diferentes seleccionados independientemente entre:

- 35 (a) capsaicina u otro capsaicinoide;
 (b) cinamaldehído o aceite de canela; y
 (c) gingeroles,

40 para uso en un método para tratar calambres musculares, irritabilidad musculoesquelética o para mejorar la recuperación muscular en un sujeto que lo necesite, en el que dicha composición es una formulación oral que es un líquido, bebida, gel, sólido, semisólido, goma de mascar o pulverizador, en el que dicha composición comprende un activador de canal TRPV1 en el que dicho activador del canal TRPV1 es capsaicina u otro capsaicinoide
 45 preferiblemente en el que dichos activadores de canal TRP se seleccionan independientemente de

- (a) capsicum;
 (b) aceite volátil de canela; y
 (c) oleorresina de jengibre.

50 **[0016]** En cualquiera de las composiciones anteriores para su uso en los métodos, la composición puede ser, por ejemplo, una formulación oral (por ejemplo, un líquido, bebida, gel, líquido semi-sólido, congelado, pastilla, caramelo duro, tira de disolución, o rociado).

55 **[0017]** En ciertas realizaciones de cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento, la composición se administra al sujeto antes de ejercicio, durante el ejercicio, o después del ejercicio (por ejemplo, dentro de 0-120 minutos antes del ejercicio, o dentro de 0 -360 minutos, 0-15 minutos o 2-6 horas después del ejercicio).

[0018] Los calambres musculares que pueden tratarse o prevenirse usando las composiciones para uso en métodos descritos en este documento incluyen, por ejemplo, calambres musculares resultantes del ejercicio, calambres nocturnos, y los calambres menstruales.

60 **[0019]** En realizaciones particulares de cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento, la composición incluye una cantidad efectiva de dos o tres activadores de los canales TRP diferentes seleccionados independientemente de:

- 65 (a) capsacina u otros capsaicinoides;
 (b) cinamaldehído o aceite de canela; y
 (c) gingeroles

y en el que dicha composición comprende al menos un activador de canal TRPV1 en el que dicho activador de canal TRPV1 es capsaicina u otro capsaicinoide.

5 **[0020]** En otras realizaciones de cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento, cada activador de los canales, independientemente, incluye entre un 0,001% y 1% por ciento en peso de una composición que es un sólido, semi-sólido, gel, o goma de mascar, o 0,001 a 1% (v/v) de una composición que es un líquido, bebida o aerosol.

10 **[0021]** En aún otras formas de realización de cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento, la composición es cualquiera de las composiciones descritas en este documento.

15 **[0022]** La invención también presenta una composición formulada para la ingestión oral por un sujeto para su uso en los métodos como se describe aquí. La composición incluye una cantidad efectiva de uno o más activadores de canal (por ejemplo, uno o más activadores de canal sustancialmente puros) seleccionados de activadores de canal TRPV1, activadores de canal TRPA1 y activadores de canal ASIC en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de dos o tres TRP diferentes activadores de canal seleccionados independientemente de:

- 20 (a) capsaicina u otros capsaicinoides;
 (b) cinamaldehído o aceite de canela; y
 (c) gingeroles,

25 y en el que dicha composición comprende al menos un activador de canal TRPV1 en el que dicho activador de canal TRPV1 es capsaicina u otro capsaicinoide. Desgraciadamente, la composición es un líquido, bebida, gel, semisólido, líquido congelado, pastilla, caramelo duro, tira de disolución o aerosol.

[0023] Deseablemente, el activador de los canales es capaz de activación de un canal en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto.

30 **[0024]** Los activadores de canal pueden ser sustancialmente puros o no sustancialmente puros (por ejemplo, parte de un extracto crudo).

[0025] En ciertas realizaciones, los activadores de canal son capaces de activar un canal en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto.

35 **[0026]** El activador del canal TRPV1 comprende al menos un capsaicinoides (por ejemplo, capsaicina). En un ejemplo de realizaciones, la composición contiene capsaicina pero está sustancialmente libre de dihidrocapsaicina.

40 **[0027]** El activador del canal TRPV1 también puede ser, por ejemplo, oleoiletanolamida, N-oleoildopamina, 3-metilo-N-oleoildopamina, oleamida, capsiato, un 1-monoacilglicerol que tienen C18 y C20 insaturado y C8-C12 de ácidos grasos saturados, un 2-monoacilglicerol que tiene ácidos grasos insaturados de C18 y C20, miogadial, miogatrial, poligodial, un terpenoide con un alfa, resto 1,4-dialdehído beta-insaturado, sanshool, evodiamina, acesulfamo-K, ciclamato, CuSO₄, ZnSO₄, FeSO₄, arvanilo, anandamida, N-araquidonoilo-dopamina, dopamida ácido flufenámico, una amida de la dopamina de ácido fenámico, 4-hidroxinonenal, o 1-[2-(1-adamantilo)etilo]-1-pentilo-3-[3-(4-piridilo)propilo]urea, o gingerol.

45 **[0028]** Activadores de canales de TRPA1 adecuados incluyen, por ejemplo, isotiocianato de alilo, gingeroles, aldehído cinámico, acroleína, ácido tiosalicílico de farnesilo, Δ_9 -tetrahydrocannabinol, eugenol, shogaoles, nicotina, derivados de nicotina o análogos, salicilato de metilo, aldehído cinámico, alicina, sulfuro de dialilo, disulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo, sansholes y ácido tioacético de farnesilo.

50 **[0029]** Cada activador de canal puede estar presente, por ejemplo, entre 0,001% y 1% (p/p) o entre 0,001 y 1% (v/v) de una composición.

55 **[0030]** En ciertas realizaciones, la composición para uso en métodos como se describe en este documento incluye no más de un activador de canal TRPV1 (que es capsaicina u otro capsaicinoide), activador de canal TRPA1 o activador de canal ASIC. En otras realizaciones más, la composición incluye un activador de canal TRPV1 y un activador de canal TRPA1 (por ejemplo, un activador de canal TRPA1 sustancialmente puro y/o un activador de canal TRPV1 sustancialmente puro). En otras realizaciones más, la composición incluye no más de un activador de canal TRPV1 (que es capsaicina u otro capsaicinoide) y no más de un activador de canal TRPA1. Y en otras realizaciones más, la composición incluye un segundo activador de canal TRPV1 y/o un segundo activador de canal TRPA1.

60 **[0031]** La composición puede incluir una cantidad eficaz de un activador de los canales ASIC (por ejemplo, un activador de los canales ASIC sustancialmente puros). En algunas realizaciones, el activador de canal ASIC (por ejemplo, un activador de canal ASIC sustancialmente puro) es capaz de activar un canal ASIC en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto.

- 5 **[0032]** En ciertas realizaciones, el activador de los canales ASIC es un acidulante que es el ácido acético. En realizaciones adicionales, la composición es un líquido o bebida que tiene una concentración de ácido acético que varía de 0 M a 0,1 M (por ejemplo, de 0 M a 0,001 M). En otras realizaciones, el activador de canal ASIC es un acidulante seleccionado de ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido ascórbico.
- 10 **[0033]** La invención también presenta una composición para uso en los métodos como se describe en el presente documento que incluye una cantidad eficaz de dos o tres activadores de los canales TRP diferentes seleccionados independientemente de capsaicina u otro capsaicinoide; cinamaldehído o aceite de canela; y gingeroles, donde la composición es una formulación oral que es un líquido, bebida, gel, sólido, semisólido, goma de mascar o pulverizador y en la que dicha composición comprende al menos un activador de canal TRPV1 en el que dicho activador de canal TRPV1 es capsaicina u otro capsaicinoide.
- 15 **[0034]** En ciertas realizaciones, la composición incluye una cantidad efectiva de dos o tres activadores de los canales TRP diferentes seleccionados independientemente de: pimiento; aceite volátil de canela; y oleoresina de jengibre y en donde dicha composición comprende al menos un activador de canal TRPV1 en el que dicho activador de canal TRPV1 es capsaicina u otro capsaicinoide. Por ejemplo, la composición puede incluir cada uno de los componentes.
- 20 **[0035]** En algunas realizaciones, el capsaicinoide está presente en 0,001% a 1% (p/p) o 0,001% a 1% (v/v); y/o el cinamaldehído o aceite de canela está presente en 0,001% a 10% (p/p) o 0,001% a 10% (v/v); y/o los gingeroles están presentes en 0,001% a 10% (p/p) o 0,001% a 10% (v/v).
- 25 **[0036]** En un ejemplo, la composición es una bebida que opcionalmente incluye un edulcorante.
- [0037]** Una composición de la invención también puede incluir un acidulante seleccionado entre ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido acético y ácido ascórbico.
- 30 **[0038]** La composición también puede incluir una sal de potasio en una concentración de entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 7% en peso basado en el volumen total del líquido, bebida o gel.
- 35 **[0039]** La composición puede ser un líquido, bebida o gel que también incluye un modificador de la viscosidad, tal como colágeno, goma de gelano, los polímeros formadores de gel de hidratos de carbono, goma de semilla de algarroba, goma de algarroba, carragenina, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, agar, goma de guar, goma de xantano, celulosa de carboximetilo, almidón claro, pectina, gelatina, arrurruz, almidón de maíz, almidón katakuri, almidón de patata, sagú, tapioca, furcellaran o pirofosfato de sodio. En ciertas realizaciones, la composición tiene una viscosidad entre aproximadamente 1000 y aproximadamente 10000 mPa·s (cP) (por ejemplo, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 o 10000 mPa·s (cP)).
- 40 **[0040]** En algunas realizaciones de cualesquiera composiciones descritas en el presente documento, la composición también incluye uno o más de los electrolitos, edulcorantes, agentes aromatizantes, vitaminas, minerales, aminoácidos, o conservantes.
- 45 **[0041]** En ciertas realizaciones de cualesquiera composiciones descritas en el presente documento, la composición es una bebida o gel que se hace mediante la reconstitución de un polvo seco con un fluido acuoso (por ejemplo, agua).
- 50 **[0042]** En otras realizaciones de cualesquiera composiciones descritas en el presente documento, la composición es una bebida envasada. En algunas realizaciones, la bebida envasada se proporciona en una unidad que contiene entre 10 - 1000 ml (por ejemplo, entre 10 - 500 ml) de la bebida. En aún otras realizaciones de cualquier composición descrita en este documento, la composición es un gel. En ciertas realizaciones, la composición es un gel envasado. En realizaciones adicionales, el gel envasado se proporciona en una unidad que contiene entre 5-100 gramos (por ejemplo, entre 30-40 gramos) del gel.
- 55 **[0043]** En algunas realizaciones de las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento, la composición tiene un pH que es mayor que aproximadamente 2,5 (por ejemplo, el pH de la composición es mayor que aproximadamente 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4 o 6,5). Por ejemplo, la composición de (1) o (2) puede tener un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 9, de aproximadamente 5 a aproximadamente 9, o de 6,5 a aproximadamente 7,5.
- 60 **[0044]** En ciertas realizaciones, la composición es un líquido o bebida que no incluye ácido acético o una sal del mismo, o que tiene una concentración de ácido acético varía de 0 M a 0,1 M, 0 M a 0,001 M, es sustancialmente 0
- 65

M.

[0045] En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento, el activador de los canales TRPV1 es una concentración de protones de 10^{-7} M a 10^{-2} M (pH 2-pH 7), por ejemplo producida por la inclusión de acidulantes tales como ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido ascórbico.

[0046] En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento, donde la composición incluye vinagre (por ejemplo, vinagre de sidra de manzana), la composición incluye no más de uno de ajo (por ejemplo, extractos de ajo) o jengibre (por ejemplo, extractos de jengibre). En otras realizaciones de cualquiera de las composiciones para uso en métodos descritos aquí, donde la composición incluye ajo (por ejemplo, extractos de ajo), la composición incluye no más de uno de vinagre (por ejemplo, vinagre de sidra de manzana) o jengibre (por ejemplo, extractos de jengibre)

En algunas realizaciones de cualquiera de las composiciones para uso en métodos descritos aquí, donde la composición incluye jengibre (por ejemplo, extractos de jengibre), la composición incluye no más de uno de ajo (por ejemplo, extractos de ajo) o vinagre (por ejemplo, vinagre de sidra de manzana).

[0047] Las composiciones descritas en este documento son para su uso en cualquiera de los métodos descritos en este documento (por ejemplo, para tratar los calambres musculares como calambres nocturnos o calambres menstruales, o calambres musculares resultantes de ejercicio, para tratar la irritabilidad musculoesquelética, o para mejorar la recuperación muscular). Las composiciones para uso en los métodos pueden incluir activadores de canal sustancialmente puros. En otras realizaciones de cualquiera de las composiciones para uso en métodos descritos en este documento, el activador del canal TRP (por ejemplo, un activador TRPV1 o TRPA1) y/o el activador del canal ASIC no es sustancialmente puro.

[0048] Por ejemplo, una composición puede incluir una mezcla de capsaicinoides (por ejemplo, como capsicum o entre 0,0001-0,01 mgs/ml de capsaicinoides en total). En algunas realizaciones, los activadores de canal se proporcionan como extractos adecuados para el consumo humano.

[0049] En otro aspecto descrito en el presente documento es un método de preparación de cualquiera de las composiciones descritas en este documento para tratar o aliviar los calambres musculares en un sujeto en necesidad del mismo, o para el tratamiento de la irritabilidad musculoesquelética en un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo el método el uso de compuestos activadores del canal TRP o ASIC que son sustancialmente puros con un excipiente para proporcionar una composición que es un líquido, bebida, gel, sólido, semisólido, goma de mascar o pulverizador.

[0050] Por "canal ASIC" se entiende un canal iónico de detección de ácido que se abre por el bajo pH y puede excitar ciertas neuronas o fibras musculares u otras células.

[0051] Por "acidulante" se entiende un compuesto ácido (por ejemplo, ácido cítrico) usado para bajar el pH de una composición, por ejemplo, el pH se puede bajar en el intervalo de 2,5 a 6,5 (por ejemplo, pH de 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0 o 6,5).

[0052] Por "activador", "compuesto que se activa" o "agonista" se entiende una molécula que estimula una respuesta biológica.

[0053] Por "administrar" y "administración" se entiende un modo de administración. Una dosificación diaria se puede dividir en una, dos, tres o más dosis en una forma adecuada para administrarse una, dos, tres o más veces durante un período de tiempo. En realizaciones preferidas de la presente invención, las composiciones y soluciones se administran por vía oral.

[0054] Por "bebida" se entiende una composición que no está en forma sólida o gas, tal como un líquido semi líquido o que está diseñado para entrar en la boca de un sujeto y consumirse por vía oral o se ingiere. Una bebida puede estar en una forma líquida lista para beber (por ejemplo, puede consumirse sin modificación) o en forma líquida, sólida o concentrada, que puede transformarse en una forma líquida lista para beber con una adición de otro líquido (por ejemplo, agua). Véase, por ejemplo, Sports Drinks: Basic Science and Practical Aspects, Ed. Ronald J. Maughan, CRC Press, 2000.

[0055] Cuando el término "composición" se utiliza para describir una formulación que incluye un activador de los canales de TRPV1, y/o un activador de los canales TRPA1, y/o un activador de canales ASIC, el término se refiere a una formulación comestible que es adecuado para ingestión oral por el sujeto (p. ej., el sujeto humano). Las composiciones ejemplares que incluyen un activador de los canales TRPV1, TRPA1 y ASIC incluyen aerosoles (por ejemplo, aerosoles), polvos, goma de mascar, sólidos ingeribles, geles, bebidas acuosas, polvo seco (por ejemplo, un polvo que puede consumirse directamente o que puede reconstituirse con líquido para proporcionar una bebida como se define en la presente memoria), barras nutricionales, pastillas, tabletas, cápsulas, obleas, pastas y similares. Otras composiciones se describen en este documento.

[0056] El término una "cantidad eficaz" de un compuesto tal como se usa en este documento, es la cantidad suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados, tales como el tratamiento eficaz de calambres musculares o irritabilidad musculoesquelética o la mejora de la recuperación del músculo después del ejercicio, y, como tal, una "cantidad efectiva" depende del contexto en el que se aplica. Por ejemplo, en el contexto de la administración de un agente que activa un canal TRP (por ejemplo, TRPV1 o TRPA1) o un canal ASIC, una cantidad efectiva de un agente es, por ejemplo, una cantidad suficiente para lograr un aumento en TRPV1, TRPA1, o actividad ASIC en comparación con la respuesta obtenida sin administración del agente. La cantidad efectiva de compuesto activo utilizado para practicar la presente invención también se puede variar basándose en, por ejemplo, la edad y el peso corporal del sujeto o la naturaleza del ejercicio.

[0057] Las composiciones también pueden incluir uno más excipientes que no son activadores de TRPV1, TRPA1, y canales ASIC y que no son tóxicos y no inflamatorios en un sujeto (por ejemplo, en un sujeto humano). En algunas realizaciones, el/los excipiente(s) puede(n) proporcionar propiedades físicas y/o químicas deseables o mejoradas tales como estabilidad, flujo, viscosidad, velocidad de desintegración, sabor, suministro, etc. Ejemplos de excipientes no limitantes que se pueden seleccionar de: un desintegrante (por ejemplo, carmelosa, almidón, celulosa cristalina, celulosa de hidroxipropilo poco sustituida y similares), un aglutinante (por ejemplo, goma arábica, carmelosa, gelatina, celulosa cristalina, jarabe simple, miel, celulosa de hidroxipropilo, povidona, metilcelulosa, y similares), un tensioactivo (por ejemplo, estearato de polioxilO₄0, polisorbato 80, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno y similares), un emulsionante (por ejemplo, estearato de polioxilO₄0, sesquioleato de sorbitán, polisorbato 80, laurilo sulfato de sodio, lauromacrogol, goma arábica, colesterol, ácido esteárico, povidona, monoestearato de glicerilo, y similares), un plastificante (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, macrogol, y similares), un lubricante (por ejemplo, silicato de magnesio, carmelosa, ácido silícico anhidro ligero, ácido teárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco y similares), un edulcorante (por ejemplo, azúcar blanco, miel, jarabe simple, glucosa, sacarina sódica, potasio de acesulfamo, glicirrizinato disódico, y similares), un ajuste del pH agente (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio y similares), un conservante (por ejemplo, ácido benzoico, cloruro de benzalconio, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de butilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de metilo, y similares), un sabor (por ejemplo, aceite de hinojo, aceite de naranja, aceite de canela, timol, tintura de cáscara de naranja, dl-mentol, l-mentol, aceite de eucalipto, y similares), o un agente colorante (por ejemplo, Alimentos Rojo N° 2, N° 3, N° 40, N° 102, N° 104, N° 105 o N° 106, Alimentos Amarillo N° 4 o N° 5, Alimentos Verde N° 3, Alimentos Azul N° 1 o N° 2, dióxido de titanio, clorofilina de cobre y sodio, cúrcuma, gardenia, tinte de annatto, tinte de Kaoliang, y similares), o un antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico, tiosulfato sódico, tocoferol, hidrogenosulfito sódico y similares) o cualquier combinación de los mismos.

[0058] Por "sólido ingerible" se entiende una formulación sólida que puede ser ingerida por un sujeto (por ejemplo, un humano) sin efectos tóxicos.

[0059] Por "calambre muscular" se entiende una contracción espontánea de uno o más músculos. Un calambre muscular puede estar asociado con ejercicio extenuante o fatiga o puede ocurrir durante el descanso (p. ej., un calambre nocturno). Los calambres menstruales también son calambres musculares.

[0060] Por "recuperación del nervio-músculo" o "recuperación muscular" se entiende la recuperación de las contracciones musculares espontáneas y la fatiga después del ejercicio que pueden o pueden no estar asociadas con el desarrollo de calambres francos.

[0061] Por "irritabilidad neuromuscular" se entiende contracciones espontáneas del músculo (por ejemplo, asociadas con fatiga muscular), que pueden o no estar asociadas con calambres francos.

[0062] Por "prevenir" o "reducción de la probabilidad" se entiende la reducción de la gravedad, la frecuencia, y/o la duración de una afección o trastorno (por ejemplo, calambres musculares) o de sus síntomas. Por ejemplo, reducir la probabilidad o prevenir los calambres musculares es sinónimo de profilaxis de calambres musculares.

[0063] Por "sujeto" se quiere decir un mamífero, incluyendo, pero no limitado a un mamífero humano o no humano, tal como un bovino, equino, canino, ovino, o felino.

[0064] Como se usa en este documento, y cuando se utiliza en referencia a TRPA1, activadores del canal de TRPV1, y/o ASIC, el término "sustancialmente puro" se refiere a una composición que incluye un activador del canal en el que la composición está libre de especies orgánicas y/o inorgánicas que no activan los canales TRPA1, TRPV1, y/o ASIC, y donde 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99 %, o 99.5% (p/p) de la composición es un compuesto activador de canal particular. Se pueden preparar y analizar composiciones sustancialmente puras usando métodos estándar conocidos en la técnica (por ejemplo, separación cromatográfica, extracciones y similares). Las composiciones sustancialmente puras pueden incluir inmunidades isoméricas (por ejemplo, isómeros geométricos) y/o sales o solvatos de un activador de canal.

[0065] Por "tratar" o "mejorar" se entiende la administración de una composición para propósitos terapéuticos o de

administrar el tratamiento a un sujeto que ya sufre de un trastorno para mejorar la condición del sujeto. Por "tratar una afección o trastorno" o "mejorar una afección o trastorno" se entiende que la afección o trastorno (p. ej., calambres musculares) y los síntomas asociados con la afección o trastorno son, por ejemplo, aliviados, reducidos, curados o colocados en un estado de remisión. En comparación con un control no tratado equivalente, dicha mejora o grado de tratamiento es de al menos 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, o 100%, según lo medido por cualquier técnica estándar.

[0066] Por "canal de cationes potencial de receptor transitorio, subfamilia V, miembro 1" o "TRPV1" se entiende un canal catiónico no selectivo que puede ser activado por medios físicos y/o estímulos químicos. Los activadores de los canales de TRPV1 incluyen, por ejemplo, capsaicinoides y análogos o derivados de capsaicinoides y ciertos endocannabinoides.

[0067] Por "canal receptor de potencial transitorio de cationes, subfamilia A, miembro 1" o "TRPA1" se entiende un canal catiónico que es un miembro de la familia de potencial transitorio de canal receptor. Los activadores del canal TRPA1 incluyen, por ejemplo, isotiocianato de ajo, cinamaldehído, ácido farnesilo-tiosalicílico, nicotina y sus análogos estructurales, formalina, peróxido de hidrógeno, 4-hidroxinonanal y acroleína.

[0068] Por "viscosidad" se entiende una medición de la resistencia interna de un fluido al flujo (por ejemplo, "espesor"). La viscosidad se expresa generalmente en centipoises (cP) o segundos pascales.

[0069] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

[0070]

La Figura 1 muestra gráficos de 6 neuronas sensoriales aisladas de los ganglios del trigémino de ratas que ilustran su activación por los extractos de pimiento, canela, jengibre y que se utilizaron en los experimentos humanos. Estos datos muestran que cada agente es capaz de actuar solo para activar algunas neuronas, pero también que una combinación de agentes puede producir una activación más fuerte de una fracción más grande de neuronas. Además, los dos registros inferiores sugieren que puede haber una activación fuertemente sinérgica de las neuronas por el extracto de capsicum y el extracto de jengibre cuando se aplica en combinación.

La Figura 2 muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres del flexor brevis (FHB) de Asunto A. Bajo condiciones de control, calambres fueron inducidos de forma fiable mediante la estimulación del músculo usando un estimulador de músculos eléctrico. Después de la ingestión de 50 ml de una bebida TRP-Stim que contiene capsaicina y capsaicinoides (agonistas de TRPV1), cinamaldehído (agonista de TRPA1) y gingeroles (agonistas de TRPA1 y TRPV1), los cólicos fueron muy breves después de 11 minutos y esencialmente ausentes en las pruebas a los 20 minutos y 2 1/2 horas después de la ingestión.

La Figura 3 muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres de la FHB de un segundo sujeto después de inducirse calambres. En los registros que comenzaron 12 minutos después de la ingestión de la bebida TRP-Stim, la estimulación a 10 Hz o 12 Hz no produjo esencialmente calambres, y el aumento de la frecuencia de estimulación a 14 Hz tampoco indujo cólicos. La dramática reducción en los calambres todavía estaba presente 4 horas más tarde en este tema.

La Figura 4 muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres de la FHB de un tercer sujeto probado durante tiempos más largos. Bajo condiciones de control, se indujo un calambre de 58 segundos. Después de la ingestión de la bebida TRP-Stim, la duración del calambre se redujo a 27 segundos después de 8 minutos, a 8 segundos después de 15 minutos, y se suprimieron los cólicos después de 20 minutos y en una prueba después de 2 horas. En las pruebas 11 horas después de la ingestión, los cólicos confiables habían regresado. Después de que el sujeto bebiera nuevamente 50 ml de la bebida TRP-Stim, los calambres se abolieron por completo en las pruebas que comenzaron después de 10 minutos.

La Figura 5 muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres de la FHB de cuarto sujeto. Este sujeto había participado en un ejercicio extenuante (triatlón) cuatro horas antes y estaba experimentando contracciones musculares. Este sujeto tenía un umbral de frecuencia inusualmente bajo (8 Hz) para la inducción de calambres en el músculo FHB, y los calambres resultantes fueron inusualmente largos (172 segundos después de la estimulación de 8 Hz y 222 segundos después de la estimulación de 10 Hz). Los cólicos desaparecieron por completo en las pruebas que comenzaron 13 minutos después de la ingestión de la bebida TRP-Stim, incluso al aumentar la frecuencia de estimulación a 12 Hz. Los calambres todavía se abolieron 3 horas después. Después de 4 horas, los calambres regresaron, pero con un aumento en el umbral de frecuencia (10 Hz). Después de que el sujeto bebiera nuevamente 50 ml de la bebida TRP-Stim, los calambres se abolieron por completo otra vez.

La Figura 6 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres del músculo gastrocnemio (de pantorrilla) de un quinto sujeto. El músculo fue estimulado, y después de la interrupción de la estimulación, el músculo entró en un calambre prolongado que dura 59 segundos. En una prueba 3 minutos después de la ingestión de 50 ml de TRP-Stim, se suprimieron los calambres.

La Figura 7 muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres del músculo gastrocnemio (de pantorrilla) del sexto sujeto. El músculo fue estimulado, y después de la interrupción de la estimulación, el músculo entró en un

calambre prolongado que dura 96 segundos. En una prueba 4 minutos después de la ingestión de 50 ml de TRP-Stim, se suprimieron los calambres. Los calambres todavía se abolieron en una prueba realizada 40 minutos después.

La Figura 8 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres de un músculo FHB en el séptimo sujeto que experimentó calambres espontáneos inducidos al posicionarse de puntillas con los dedos del pie. Diez minutos después de que el sujeto ingirió 50 ml de la bebida TRP-Stim, se suprimieron los calambres.

Descripción detallada

[0071] Las composiciones de la presente invención son para uso en el tratamiento o mejora de los calambres musculares usando una composición que incluye uno o más canales de TRPV1 activadores y/o canales de TRPA1 activadores y/o activadores de los canales ASIC, tal como se establece en las reivindicaciones.

Calambres musculares

[0072] Pocos tratamientos y regímenes terapéuticos están disponibles para aliviar los calambres musculares y síntomas asociados. Trabajos recientes sugieren que la ingestión de jugo de pepinillo puede aliviar los calambres (Miller et al., Med. Sci. Sports, Exerc. 42: 953-61, 2010). Se desconoce el mecanismo para la eficacia del jugo de pepinillo, aunque se ha propuesto recientemente (Miller et al., Med Sci Sports Exerc. 42: 953-61, 2010) que implica un reflejo orofaríngeo inducido por el sabor ácido del ácido acético que estimula receptores del gusto (Kajii et al., Physiol Behav. 77: 321-5, 2002). Sin estar sujetos a la teoría, en cambio, planteamos la hipótesis de que la eficacia del jugo de pepinillo resulta de la activación de una clase específica de neuronas sensoriales primarias no gustativas que contienen terminaciones nerviosas en la boca, el esófago y el estómago. Estas neuronas, neuronas polimodales C-fibra y A-delta, son distintas de las neuronas del gusto, son activadas por diversos estímulos (polimodales), incluidos estímulos nocivos mecánicos, químicos y térmicos, y se sabe que contienen receptores específicos del canal iónico llamados canales iónicos potenciales del receptor transitorio (TRP) y canales iónicos sensibles a los ácidos (ASIC) (Beilefeldt y col., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294: G130-G138, 2008; Yu y col., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 297: G34-G42, 2009).

[0073] Se postula que los calambres son el resultado de coacción excesiva de las neuronas motoras en la médula espinal, de acuerdo con el reciente entendimiento (Schwellnus, Br J Sports Med. 43: 401-8, 2009). Además, hipotetizamos que la estimulación de los canales TRPV1 o TRPA1 o ASIC en las terminaciones nerviosas de las neuronas sensoriales primarias presentes en la boca, el esófago y/o el estómago, que se proyectan hacia la médula espinal y el tronco encefálico, influye en la actividad neuromuscular al alterar la actividad de los circuitos neuronales en la médula espinal o tronco encefálico. Se sabe que los canales TRPV1, TRPA1 y ASIC están presentes en las neuronas sensitivas polimodales gastroesofágicas que median en la transmisión de una variedad de estímulos nocivos, incluyendo estímulos mecánicos, químicos y térmicos (Beilefeldt y col., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294 : G130 - G138, 2008; Yu y col., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 297: G34 - G42, 2009). Estas neuronas sensoriales primarias se proyectan hacia la médula espinal y el tronco encefálico, donde liberan glutamato y una variedad de neuropéptidos (p. ej., péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y sustancia P). Estos transmisores actúan ampliamente en otros tipos de neuronas dentro de los circuitos de la médula espinal y el tronco encefálico, incluidas las neuronas que liberan GABA, glicina y serotonina en la médula espinal, lo que a su vez puede inhibir el disparo de las neuronas motoras. La actividad de las neuronas inhibitorias en la médula espinal y el tallo cerebral puede desencadenarse por estimulación de dianas moleculares (p. ej., TRPV1 y TRPA1 y canales ASIC) presentes en las terminaciones nerviosas sensoriales primarias de la boca, el esófago y/o el estómago, lo que provoca la inhibición de las neuronas motoras cuyo disparo excesivo es responsable de los calambres musculares. En apoyo de esta hipótesis, algunos calambres pueden prevenirse mediante bloqueo nervioso local y parecen ser el resultado del deterioro de la función de las interneuronas GABAérgicas en la médula espinal (Obi et al., Muscle and Nerve 6: 1228-1231, 1993).

[0074] También la hipótesis de que las contracciones musculares espontáneas durante la recuperación de la fatiga por ejercicio también surgen de coacción excesiva de las neuronas motoras en la médula espinal y de manera similar se pueden reducir mediante la estimulación de TRPV1, TRPA1, y/o canales ASIC en las terminaciones nerviosas de neuronas sensoriales primarias presentes en la boca, el esófago y/o el estómago, que se proyectan hacia la médula espinal y el tronco encefálico. Al reducir las contracciones musculares espontáneas, la estimulación de los canales TRPV1, TRPA1 y/o ASIC en las terminaciones nerviosas dentro del esófago y/o el estómago puede acelerar la recuperación neuromuscular tras la fatiga del ejercicio.

Composiciones

[0075] Las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento son formulaciones comestibles adecuadas para el consumo oral por un sujeto (por ejemplo, por un ser humano) e incluyen uno o más activadores de TRPV1, TRPA1, y/o canales ASIC, así como uno o más excipientes opcionales como se describe aquí, donde dichas composiciones comprenden una cantidad efectiva de dos o tres activadores de canal TRP diferentes seleccionados independientemente de:

- (a) capsaicina u otros capsaicinoides;
- (b) cinamaldehído o aceite de canela; y
- (c) gingeroles,

5 y en el que dichas composiciones comprenden un activador de canal TRPV1 en el que dicho activador de canal TRPV1 es capsaicina u otro capsaicinoide. Las composiciones ilustrativas, no limitantes incluyen aquellas que son sólidas (por ejemplo, masticables o gomas de mascar), líquidos (por ejemplo, bebidas) y geles.

Activadores de canal TRPV1

10 **[0076]** Los compuestos que activan TRPV1 que puede usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, capsaicina, análogos de capsaicina y derivados (por ejemplo, capsaicinoides), y cualquier otro compuesto que activa TRPV1, ejemplos de los cuales se describen en este documento. Los moduladores de la actividad de TRPV1 son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Harteneck et al., "Synthetic modulators of TRP channel activity", *Adv Exp Med Biol.* 704: 87-106, 2011, y otras referencias descritas en este documento).

15 **[0077]** En una realización, el activador de los canales TRPV1 es un capsaicinoides (por ejemplo, capsaicina (8-metilo-N-vainillilo-trans-6-nonenamida)). Los capsaicinoides ilustrativos se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1. Capsaicinoides ejemplares

20

25 Capsaicina	
30 Dihidrocapsaicina	
35 Nordihidrocapsaicina	
40 Homodihidrocapsaicina	
45 Homocapsaicina	
Nonivamida	

50 **[0078]** capsaicinoides adecuados y análogos de capsaicinoides y derivados para su uso en las composiciones para uso en los métodos de la presente invención incluyen de origen natural y derivados de la capsaicina sintéticos y análogos incluyen, por ejemplo, vainilloides (por ejemplo, N-vainillilo-alcanodienamidas, N-vanililo-alcanodienilos y alquenamidas N-vanililo-cis-monoin saturadas), capsidados, dihidrocapsidados, nordihidrocapsidados y otros capsinoides, capsiconatos, dihidrocapsiconatos y otros ésteres de coniferilo, capsiconinoides, resiniferatoxina, tinitoxina, civamida, N-fenilmetilalquenamida, derivados de la capsaicina, olvanilo, N-[(4-(2-aminoetoxi)-3-metoxifenilo)metilo]-9Z-octa-decanamida, N-oleilo-homovanillamida, trienilfenoles (p. ej., Scutigeral), gingeroles, piperinas, shogaoles, guayacol, eugenol, zingerona, nuvanilo, NE-19550, NE-21610 y NE-28345.

60 **[0079]** Otros activadores de los canales TRPV1 adecuados incluyen oleoiletanolamida, N-oleoildopamina, 3-metilo-N-oleoildopamina, oleamida, capsiato, 1-monoacilgliceroles con C18 y C20 insaturados y C8-C12 saturados de ácidos grasos, 2-monoacilgliceroles tienen ácidos grasos insaturados C18 y C20, miogadial, miogatrial, poligodial y otros terpenoides con un resto 1,4-dialdehído alfa, beta-insaturado, sanshools, evodiamina, acesulfamo-K, ciclamato, sulfatos (por ejemplo, CuSO₄, ZnSO₄, y FeSO₄), arvanilo, anandamida, N-araquidonoilo-dopamina, dopamida de ácido flufenámico y otras amidas de dopamina de ácidos fenámicos, 4-hidroxinonenal, SA13353 (es decir, 1-[2-(1-adamantilo)etilo]-1-pentilo-3-[3-(4-piridilo)propilo]urea), gingerol o sales de magnesio.

65 **[0080]** Además, el activador de los canales TRPV1 puede ser un análogo o derivado de cualquiera de los

activadores de los canales TRPV1 descritos en este documento.

[0081] Se describen activadores de los canales TRPV1 adicionales, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 7.632.519.; 7.446.226; 7.429.673; 7.407.950; 6.022.718; 5.962.532; 5.762.963; 5.403.868; 5.290.816; 5.221.692; 4.812.446; 4.599.342; 4.564.633; 4.544.669; 4.544.668; 4.532.139; 4.493.848; 4.424.205; 4.313.958; en las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núms. 2007/0293703; 2007/0167524; 2006/0240097; y 2005/0085652; y en el documento WO 00/50387.

[0082] Además, el activador de los canales TRPV1 puede ser un acidulante (por ejemplo, ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, o ácido ascórbico) el mantenimiento de un pH bajo en el intervalo de 2,5-6,5 (por ejemplo, pH de 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0 o 6,5).

[0083] Activadores de los canales TRPV1 para uso en las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento pueden identificarse usando metodología estándar, como se describe, por ejemplo, en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2003/0104085. Los ensayos a modo de ejemplo para la identificación de los activadores de los canales de TRPV1 incluyen, sin limitación, ensayos de unión a receptores; evaluaciones funcionales de estimulación del flujo de calcio o potencial de membrana en células que expresan el receptor TRPV1; ensayos para la capacidad de inducir la muerte celular en tales células (por ejemplo, ablación selectiva de neuronas de fibra C); y otros ensayos conocidos en la técnica.

[0084] Un activador del canal TRPV1 puede estar presente en una composición de la invención en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,01% a 10% en peso en peso basado en el volumen total de la composición (por ejemplo, 0,01, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10%), aunque un activador de canal TRPV1 puede estar presente en concentraciones más bajas o más altas.

Activadores de canal TRPA1

[0085] Canales TRPA1 son activados por sustancias de origen natural, incluyendo, por ejemplo, aceite de mostaza, compuestos de isotiocianato (por ejemplo, isotiocianato de ajo), acroleína, ácido tiosalicílico farnesilo, Δ_9 -tetrahydrocannabinol (THC), eugenol, jengibre, gingerol, gingeroles, shogaoles, nicotina, derivados de nicotina y análogos, salicilato de metilo, de aldehído cinámico, aceite de canela, aceite de gaulteria, aceite de clavo, alicina, sulfuro de dialilo, disulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo, sanshools, farnesilo ácido tiosalicílico, y ácido tioacético de farnesilo. El activador de canal TRPA1 también puede ser un análogo o derivado de cualquiera de los activadores de canal TRPA1 descritos aquí, y los activadores de canal TRPA1 adicionales se identifican en WO 2009/071631. Todavía otros moduladores de TRPA1 se describen, por ejemplo, en Harteneck et al., "Synthetic modulators of TRP channel activity", Adv Exp Med Biol. 704: 87-106, 2011; Viana et al. "TRPA1 modulators in preclinical development", Expert Opin. Ther. Pat. 19 (12): 1787-99, 2009).

[0086] Los procedimientos para identificar activadores de los canales TRPA1 son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 7.674.594.

[0087] Un activador de los canales TRPA1 puede estar presente en una composición de la invención en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,01% a 10% en peso por peso basado en el volumen total de la composición (por ejemplo, 0,01, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10%), aunque un activador de canal TRPA1 puede estar presente en concentraciones más bajas o más altas.

Activadores de canal ASIC

[0088] canales ASIC son activados por pH bajo. El pH de una composición de la presente invención que incluye un activador de canal ASIC puede estar en el intervalo de 2,5-6,5 (por ejemplo, pH de 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0 o 6,5). El pH puede ajustarse dentro de este intervalo por cualquier medio aceptable para las composiciones que están destinadas a ser ingeridas por un sujeto. Los ejemplos de acidulantes son ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido ascórbico. El acidulante puede estar presente en una composición de la invención en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,01% a 10% en peso basado en el volumen total de la composición (por ejemplo, 0,01, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10%), aunque el acidulante puede estar presente en concentraciones más bajas o más altas.

Componentes adicionales de la composición

[0089] La composición de la presente invención puede incluir adicionalmente, por ejemplo, electrolitos (por ejemplo, sal de potasio u otras sales), edulcorantes, saborizantes y colorantes, vitaminas, minerales, conservantes y antioxidantes.

Viscosidad y modificadores de la viscosidad

[0090] La viscosidad es la relación del esfuerzo cortante a la velocidad de cizalladura, expresada como dinas-

segundo/cm², o poises. Un centipoise (cP) es una centésima de un poise.

[0091] La composición de la presente invención puede tener una viscosidad mayor que el agua (es decir, aproximadamente 1,0 mPa·s (cP) a 20°C), por ejemplo, aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 mPa·s (cP) o más. Si se desea una consistencia de jarabe de maíz, son adecuadas viscosidades en el intervalo de aproximadamente 2500 mPa·s (cP). Si se desea una consistencia de gel blando o miel, son adecuadas viscosidades en el intervalo de aproximadamente 10000 mPa·s (cP) a aproximadamente 15000 mPa·s (cP). Para productos de tipo postre, son deseables viscosidades en el rango de aproximadamente 30000 mPa·s (cP) a aproximadamente 38000 mPa·s (cP). La viscosidad de las composiciones de la presente invención se puede medir con, por ejemplo, un reómetro o un viscosímetro, aunque en la técnica se conocen métodos adicionales para medir la viscosidad.

[0092] Los modificadores de viscosidad se pueden añadir a las composiciones de la presente invención. Dichos modificadores de viscosidad incluyen, por ejemplo, colágeno, goma gellan, polímeros formadores de gel de carbohidratos, goma de algarroba, goma de algarrobo, carragenano, alginatos (por ejemplo, ácido alginico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio y alginato de calcio). Agar, goma guar, goma xantana, celulosa de carboximetilo, almidón claro, pectina, gelatina, arrurruz, almidón de maíz, almidón katakuri, almidón de patata, sagú, tapioca, furcellaran y pirofosfato de sodio. Un modificador de la viscosidad puede estar presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01% a 10% en peso basado en el volumen total de la composición (por ejemplo, 0,01, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10%), aunque el modificador de la viscosidad puede estar presente en concentraciones más bajas o más altas.

Electrolitos

[0093] Electrolitos ejemplares incluyen sales de potasio, sales de cloruro, sales de bromuro, sales de sodio, sales de magnesio, sales de calcio, sales de citrato, sales de acetato, sales de fosfato, salicilatos, sales de bicarbonato, sales de lactato, sales de sulfato, sales de tartrato, sales de benzoato, sales de selenita, sales de molibdato, sales de yoduro, óxidos y combinaciones de los mismos.

Un electrolito puede estar presente en una composición de la invención en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,01% a 10% en peso basado en el volumen total de la composición (por ejemplo, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10%), aunque un electrolito puede estar presente en concentraciones más bajas o más altas.

[0094] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención incluyen altas concentraciones de potasio (por ejemplo, cloruro de potasio). La concentración de potasio en la composición puede ser, por ejemplo, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7% o más en peso basado en el volumen total de la composición.

[0095] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención incluyen altas concentraciones de magnesio (por ejemplo, cloruro de magnesio). La concentración de magnesio en la composición puede ser, por ejemplo, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7% o más en peso basado en el volumen total de la composición.

Edulcorantes

[0096] Los edulcorantes pueden ser incluidos en las composiciones de la invención. Ejemplos de edulcorantes incluyen jarabe de maíz alto en fructosa, manosa, maltosa, polímeros de glucosa, sacarosa (por ejemplo, azúcar de caña o azúcar de remolacha), glucosa, dextrosa, lactosa, galactosa, fructosa, polisacáridos (p. ej., maldextrinas), jarabe de arroz, miel y zumos naturales de fruta (por ejemplo, jugo de naranja, jugo de papaya, jugo de piña, jugo de manzana, jugo de uva, jugo de albaricoque, jugo de pera, jugo de tomate, néctar de agave o jugo de arándano). Adicionalmente, pueden usarse edulcorantes no calóricos o bajos en calorías en las composiciones de la invención. Ejemplos de tales edulcorantes no calóricos o poco calóricos incluyen, pero no se limitan a, sacarina, ciclamatos, acetosulfam, sorbitol, sucralosa, xilitol, eritritol, extracto de Stevia, éster de L-aspartilo-L-fenilo-alanina (por ejemplo, aspartamo), L-aspartilo-D-alanina alquilamidas, L-aspartilo-L-1-hidroximetilalcanonamida, y L-aspartilo-1-hidroxietilalcanonamida. Los edulcorantes pueden estar presentes en una composición de la invención en un intervalo de concentración de aproximadamente 2% a 20% en peso basado en el volumen total de la composición (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20%), aunque los edulcorantes pueden estar presentes en concentraciones más bajas o más altas.

Agentes aromatizantes y colorantes

[0097] Los agentes ejemplares saborizantes incluyen el aceite de almendra, aceite de amaretto, anetol, aceite de anís, benzaldehído, zarzamora, aceite de nogal negro, arándano, alcaravea, aceite de alcaravea, aceite de cardamomo, semillas de cardamomo, jugo de cereza, jarabe de cereza, canela, aceite de canela, agua de canela, ácido cítrico, jarabe de ácido cítrico, aceite de clavo, cacao, aceite de cilantro, dextrosa, eriodiction, acetato de etilo, vainillina de etilo, aceite de hinojo, jengibre, glucosa, glicerina, glicirrhiza, uva, miel, aceite de lavanda, aceite de

limón, lima, manitol, salicilato de metilo, aceite mirístico, aceite de naranja, cáscara de naranja, jarabe de naranja, menta, aceite de menta, agua de menta, alcohol feniletílico, piña, jugo de frambuesa, jarabe de frambuesa, aceite de romero, aceite de rosa, agua de rosas, jarabe de zarzaparrilla, sorbitol, menta verde, aceite de menta verde, fresa, sacarosa, aceite de tomillo, bálsamo de Tolú, vainilla, vainillina y jarabe de cereza silvestre. Se pueden encontrar agentes aromatizantes adicionales en Food Chemicals Codex y Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients.

[0098] Pequeñas cantidades de uno o más agentes colorantes se pueden utilizar en las composiciones de la presente invención. Los agentes colorantes incluyen, por ejemplo, betacaroteno, colorantes de riboflavina, colorantes FD & C (por ejemplo, Amarillo nº 5, Azul nº 1, Azul nº 2 y Rojo nº 40), lagos FD & C, clorofilas y clorofilinas, colorante de caramelo, extractos de achiote, cochinilla, cúrcuma, azafrán, páprika y fruta, verdura y/o plantas (por ejemplo, extractos de uva, grosella negra, aronia, zanahoria, remolacha, lombarda, saúco e hibisco). La cantidad de agente colorante usado variará dependiendo de los agentes usados en la composición y la intensidad de color deseada en el producto terminado. La cantidad de agente colorante a usar puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

Vitaminas y minerales

[0099] Ejemplos no limitantes de vitaminas y minerales que pueden incluirse en las composiciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, bitartrato de colina, niacinamida, tiamina, ácido fólico, pantotenato d-calcio, biotina, vitamina A, vitamina C, vitamina B₁ clorhidrato, vitamina B₂, la vitamina B₃, vitamina B₆ clorhidrato, vitamina B₁₂, vitamina D, acetato de vitamina E, vitamina K, y sales de calcio, potasio, magnesio, zinc, yodo, hierro y cobre. Cuando se incluye en una composición de la invención, la composición contiene al menos 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50% de la ingesta diaria recomendada (IDR) de EE. UU. Para tales vitaminas y minerales.

Conservantes

[0100] Uno o más conservantes pueden, además, ser utilizados en las composiciones descritas en este documento. Ejemplos de conservantes incluyen, por ejemplo, conservantes de sorbato, benzoato y polifosfato (por ejemplo, ácido sórbico, ácido benzoico, sorbato de calcio, sorbato de sodio, sorbato de potasio, benzoato de calcio, benzoato de sodio, benzoato de potasio y mezclas de los mismos). Cuando se incluye en una composición de la invención, el conservante se incluye en niveles de aproximadamente 0,0005% a aproximadamente 0,5% (por ejemplo, 0,0005, 0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, o 0,5%) en peso basado en el volumen total de la composición, aunque los conservantes pueden estar presentes en concentraciones más bajas o más altas.

Antioxidantes

[0101] Uno o más agentes antioxidantes también pueden incluirse en las composiciones, por ejemplo, reducir el estrés oxidativo inducido por el ejercicio. Ejemplos de antioxidantes incluyen vitamina C y vitamina E; betacaroteno, luteína u otros carotenoides; cianidina, delfinidina, malvidina u otras antocianidinas; apigenina, luteolina u otras flavonas; hesperitina, naringenina u otras flavononas; isorhamnetina, quercetina, kaempferol u otros flavonoles; y epigallocatequina-3-galato, epicatequina, tearubiginas u otros flavan-3-oles.

[0102] Los componentes adicionales de las composiciones descritas en este documento pueden incluir aminoácidos (por ejemplo, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina), estimulantes (por ejemplo, cafeína), agentes emulsionantes, dióxido de carbono (por ejemplo, para carbonatar una composición líquida), estabilizadores, humectantes, agentes antiaglutinantes o extractos de hierbas.

Terapias de combinación

[0103] En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional pueden administrarse con las composiciones de la presente invención para, por ejemplo, el tratamiento o mejora de los calambres musculares y/o la recuperación de los músculos de la fatiga por ejercicio. Tales agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, relajantes musculares (por ejemplo, diazepam) o agentes antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno). Cuando se emplea terapia de combinación, el (los) agente (s) terapéutico (s) adicional (es) se pueden administrar como una formulación separada o se pueden combinar con cualquiera de las composiciones descritas en este documento.

[0104] Por ejemplo, cualquiera de las composiciones descritas en este documento pueden usarse para el tratamiento de calambres nocturnos (o noche). En algunas realizaciones, las composiciones pueden usarse en combinación con uno o más auxiliares del sueño. Ayudas para el sueño que se pueden utilizar en combinación con las composiciones y métodos descritos en este documento incluyen: antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina y doxilamina); benzodiazepinas (por ejemplo, estazolam (ProSom), flurazepam (Dalmane), quazepam (Doral), temazepam (Restoril), y triazolam (Halcion)); sedantes hipnóticos no benzodiacepínicos (por ejemplo, eszopiclona (Lunesta), zaleplón (Sonata), y zolpidem (Ambien)); e hipnóticos de los receptores de la melatonina agonistas (por ejemplo, ramelteon (Rozerem)). Aún otras ayudas para el sueño que se pueden utilizar en combinación con las composiciones para uso en los métodos descritos en este documento incluyen: manzanilla, raíz de valeriana, kava kava, bálsamo de limón, pasiflora, lavanda, hierba de San Juan, melatonina, triptófano (por ejemplo, L-triptófano), 5-

hidroxitriptófano (5-HTP), hierba gatera, lúpulo, rhodiola, paja de avena, lavanda, GABA, L-teanina, tilo, ginseng (por ejemplo, el ginseng siberiano), miel, nuez moscada, artemisa, butterbur, rauwolfia, taumeloolch, eléboro americano, quassia, árbol de tulipán, levadura de cerveza, inositol, solideo, fosfatidilserina, calcio, magnesio, vitamina B6, vitamina B12, y ácido pantoténico (B5).

5

Formulaciones y métodos de las composiciones de preparación

[0105] Las composiciones y soluciones para uso en los métodos de la presente invención se pueden formular como bebidas listas para beber, concentrados (por ejemplo, jarabes), composiciones secas (por ejemplo, polvos, gránulos, o comprimidos que pueden ser reconstituídos con un líquido (por ejemplo, con agua), geles, sólidos, semi-sólidos (por ejemplo, helado, pudín, o yogur), líquidos congelados (por ejemplo, paletas de hielo), pastillas o caramelos duros, disolviendo tiras (por ejemplo, una tira comestible que contiene pululano y composiciones de la invención), y goma de mascar.

[0106] En algunas realizaciones, las composiciones pueden estar en la forma de un polvo seco, gránulo o pastilla que puede reconstituirse en una cantidad especificada de un líquido. Los componentes secos se pueden mezclar y se muelen (por ejemplo, para crear un polvo homogéneo) o se mezclan en solución acuosa y se secan mediante el uso de métodos conocidos para un experto en la técnica. Polvos o gránulos secados pueden ser "suelos" o formados en comprimidos.

[0107] Las composiciones descritas en el presente documento pueden ser ingeridas, por ejemplo, por un sujeto antes, durante o después del ejercicio. Las composiciones y soluciones descritas en este documento pueden ser ingeridas (por ejemplo, a través de comer o beber) antes de la aparición de calambres musculares, cuando comienzan los calambres musculares, en cualquier momento después de la aparición de calambres musculares, o después de la disminución de calambres musculares. Las composiciones de la solución también pueden ser ingeridas después del ejercicio para acelerar la recuperación del nervio-músculo de la fatiga por ejercicio. Cuando las composiciones y soluciones de la presente invención están en la forma de una bebida lista para beber, por ejemplo, 1, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 26, 28, 30, o 32 onzas de la bebida pueden ser consumidas como sea necesario (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis veces al día, una vez por semana, o una vez por mes).

[0108] Las composiciones y soluciones de la presente invención se pueden preparar usando métodos conocidos para un experto en la técnica. Tales métodos incluyen la disolución, dispersión, o de otra manera la mezcla de todos los componentes individualmente o en combinaciones adecuadas y agitándose con, por ejemplo, un agitador mecánico hasta que todos los ingredientes han sido solubilizados o adecuadamente dispersados. Cuando se desea una composición o solución estable al almacenamiento, la mezcla final puede ser pasteurizada, ultra-pasteurizada, esterilizada, o llenada asépticamente en condiciones de proceso apropiadas. Cuando sea necesario para la estabilidad mutua de dos o más componentes (por ejemplo si un componente es inestable a pH bajo), múltiples componentes se pueden mezclar poco antes de la ingestión.

[0109] Las composiciones y soluciones descritas en este documento pueden ser embotelladas o empaquetadas en, por ejemplo, botellas de vidrio, botellas de plástico y contenedores (por ejemplo, tereftalato de polietileno o de etileno y alcohol de vinilo de aluminio forrado), latas de metal (por ejemplo, revestidas de aluminio o acero), recipientes de cartón forrado, bolsas, paquetes, envoltorios, o cualquier otro tipo de embalaje conocido para un experto en la técnica. Por ejemplo, una bebida lista para beber puede ser embotellada o empaquetada en una unidad que contiene entre 10-1000 ml de la bebida. Por ejemplo, el envase puede contener 10, 20, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 ml de la bebida. Alternativamente, el envase puede contener 200, 250, 330, 350, 355, 375, 440, o 500 ml de la bebida. Una bebida lista para beber también puede ser embotellada o empaquetada en una unidad que contiene entre 1-32 onzas líquidas de bebida (por ejemplo, la unidad puede contener 1, 2, 5, 6,75, 8, 8,3, 8,4, 8,45, 9,6, 10, 12, 15, 15,5, 16, 18,6, 20, 23, 24, o 32 onzas de fluido). Cuando se desea una composición o solución estable al almacenamiento, el envase se esteriliza adecuadamente antes de ser llenado por la composición o solución pasteurizada, ultra-pasteurizada o esterilizada. Cuando sea necesario para la estabilidad mutua de dos o más componentes (por ejemplo si un componente es inestable a pH bajo), el envase puede presentar múltiples contenedores que se pueden mezclar poco antes de la ingestión o que se puede consumir en serie.

Ejemplos

Procedimientos generales

Solución PRT-Stim

[0110] La solución ("TRP-Stim") se administra a los voluntarios contenía: una base de una mezcla 1: 1 de agua y jarabe de luz Karo (por aumento de la viscosidad); 0,075% de una preparación de capsicum destinada a uso humano (Clearcap de Super Soluble Caspicum, Kalsec Inc.); 1% de un aceite volátil de canela destinado al consumo humano (Aquaresin canela, Kalsec Inc); y 1,5% de una oleoresina de jengibre para uso humano (Aquaresin Ginger, Kalsec Inc).

65

Mediciones de electromiografía (EMG) de calambres

[0111] Los métodos para la colocación de electrodos de estimulación en el flexor hallucis brevis (FHB) o los músculos de gastrocnemio siguieron los procedimientos descritos por Minetto et al, Muscle Nerve., 40: 535-544, 2009. El electrodo de estimulación activo (cátodo) era un electrodo de parche de plata circular de malla respaldada 31,75 mm (1,25") (Reliamed) y se coloca a fin de producir la contracción de la FHB con estimulación de amplitud mínima. El electrodo de referencia de estimulación fue un electrodo de parche cuadrado 50,8 mm (2") (Reliamed) colocado en el lado opuesto del pie. Se indujo calambres en los FHB como se describe por Minetto et al. (*Ibid.*) usando un estimulador alimentado por batería eléctrica muscular (EMS-7500, Current Solutions LLC) para administrar pulsos. Una serie de pulsos cuadrados bifásicos de 180 microsegundos de tensiones se aplicaron a diversas frecuencias para estimular el músculo. En primer lugar, utilizando la estimulación lenta (2 Hz), la amplitud se ajustó a ~ 30% más que la amplitud umbral para provocar fuerte contracción del músculo. A continuación, el músculo fue estimulado por un tren de pulsos de 180 microsegundos de esta amplitud administrados durante 5 segundos a varias frecuencias. La estimulación suministrada por el estimulador incluyendo también periodos de "rampa ascendente" y "rampa descendente" de 1 segundo anterior y siguiendo el principal periodo de estimulación de 5 segundos durante el cual la amplitud de los impulsos se elevó arriba o hacia abajo hacia y desde el valor final.

[0112] Se ha demostrado previamente que la susceptibilidad a calambres de la FHB usando protocolos de estimulación eléctrica similares es altamente reproducible dentro de cada sujeto (Minetto et al, Muscle Nerve, 37: 90-100, 2008) y se correlaciona con la susceptibilidad a "calambres musculares ordinarias" (Miller et al, Muscle Nerve, 39: 364-368, 2009).

[0113] Los cólicos se cuantificaron por hacer grabaciones de EMG del vientre de la FHB. Dos electrodos de registro EMG externos (Vermed SilveRest) se colocaron a lo largo del vientre de la FHB. El voltaje diferencial con respecto a un tercer electrodo de tierra colocado en el tobillo se amplificó, se digitalizó, y se guardó en el ordenador usando una unidad de I-330-C2 + EMG con software Physioblab (J & J Engineering, Poulsbo, WA). La señal de EMG de banda ancha en bruto (10-400 Hz) fue procesada por ser rectificadas e integrada para proporcionar el área bajo la curva (RMS). La duración del calambre se cuantificó por el tiempo requerido para el RMS EMG para volver a una amplitud de 3 desviaciones estándar por encima del valor de referencia. Esto correlaciona bien con la duración del calambre como se observa por el retorno a la punta del pie a la posición de reposo.

[0114] Grabaciones de calambres en músculos de la pantorrilla (gastrocnemio medial) se hicieron usando procedimientos similares, con colocación de electrodos de estimulación y de registro siguientes a Minetto et al, Muscle Nerve, 40: 535-544, 2009. La amplitud de la estimulación por pulsos cuadrados bifásicos de 180 microsegundos se ajusta para que sea ~ 30% de la amplitud requerida para la contracción máxima del músculo. Después de un corto periodo de estimulación lenta (2 Hz), la frecuencia de la estimulación fue elevada paulatinamente hasta los 22-24 Hz más de ~ 5 segundos y se mantuvo a esta frecuencia durante 5 segundos antes de terminar la estimulación. Este protocolo fiablemente indujo calambres de 30-90 segundos.

Ensayo de activación de neuronas sensoriales de rata

[0115] Los métodos para monitorear la activación de las neuronas sensoriales primarias aisladas del ganglio trigémino de ratas siguieron los publicados por Park et al, Journal of Biological Chemistry, 281: 17304-17311, 2006). Las células aisladas de los ganglios del trigémino de rata fueron cargados con el indicador de calcio fluorescente Fura-2AM (Fura-2-éster de acetoximetilo), y los aumentos en el calcio intracelular que reflejan la activación de las neuronas se midieron como un aumento de fluorescencia Fura-2 medida por micro-fluorometría de vídeo digital con una cámara CCD intensificada. El mismo extracto de capsicum, extracto de canela, y extracto de jengibre usado en la bebida TRP-Stim se aplicaron a las neuronas después de diluirse en solución salina equilibrada (en mM: 145 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES y 10 glucosa) que perfunde las neuronas. Extracto de Capsicum se aplicó a una dilución de 1/800.000, extracto de canela a una dilución de 1/5.000, y el extracto de jengibre en una dilución de 1/12.000. En algunos experimentos se añadió la ionomicina de ionóforo de calcio después de los ensayos con extractos para producir una gran entrada de calcio como un índice de la señal máxima posible, que ilustra la fuerza de la activación por los extractos fuertemente diluidos.

Ejemplo 1: Activación de las neuronas sensoriales de la rata por extractos de capsicum, canela, y jengibre

[0116] La Figura 1 muestra gráficos de seis neuronas sensoriales aisladas de los ganglios del trigémino de ratas, que ilustra su activación por los extractos de pimiento, canela, jengibre y que se utilizaron en los experimentos humanos. La activación se cuantificó como un incremento en el calcio libre intracelular, controlado por un indicador de calcio fluorescente. Los extractos se diluyeron en solución salina extracelular normal (solución de Tyrode) y se ensayaron a concentraciones más bajas que las utilizadas en la bebida, teniendo en cuenta que las concentraciones presentes en las terminaciones nerviosas en la boca, el esófago o el estómago se espera que sean más bajas que la bebida como resultado de dilución en mucosa y fluido intersticial. Los tres extractos fueron capaces de activar neuronas individuales cuando se aplican a concentraciones de 50 veces a 15.000 veces menor que los usados en la bebida. Cada traza muestra un registro de una neurona diferente, que ilustra que algunas neuronas podrían ser activadas por cada uno de los extractos y que la fuerza de activación por cada extracto variado entre las neuronas

particulares. Estos registros muestran que cada agente es capaz de actuar solos para activar algunas neuronas y que una combinación de agentes puede producir la activación fuerte de una fracción mayor de las neuronas. Además, los dos registros inferiores muestran que no puede haber activación fuertemente sinérgica de las neuronas por el extracto de capsicum y el extracto de jengibre cuando se aplica en combinación.

5

Ejemplo 2: Efecto de la administración TRP-Stim a sujetos humanos

[0117] Los datos in vitro del Ejemplo 1 muestran que cada componente individual de la solución de TRP-Stim por sí mismo era capaz de activar las neuronas sensoriales. En consonancia con esto, los experimentos humanos mostraron la eficacia de una bebida con capsicum solo (ClearCap capsicum a una dilución 1/2000) para inhibir calambres, lograda dentro de los 5 minutos.

10

[0118] Los datos in vitro muestran también que las combinaciones de activadores de los canales no sólo pueden mostrar la actividad deseada, pero también pueden proporcionar efectos sinérgicos. Los experimentos siguientes, ilustrados por las figuras 2-8, muestran alivio calambre por la administración de una composición de bebida uniforme diseñado para la estimulación máxima TRP contiene pimienta, extracto de canela, y el extracto de jengibre, y donde los efectos fisiológicos se controlaron mediante la grabación de EMG.

15

[0119] Las Figuras 2-8 son gráficos de registros de EMG de las contracciones musculares en siete voluntarios humanos (cuatro hembras y tres machos) que muestran la eficacia en la prevención y tratamiento de los calambres de la ingestión de 50 ml de una solución diseñada para estimular los receptores TRPV1 y TRPA1 en la boca, el esófago y el estómago. Los calambres musculares fueron inducidos por breve estimulación de los músculos del dedo del pie o de la pantorrilla (Figuras 2-7) o se produjeron espontáneamente (Figura 8). Después de grabar calambres en control, los sujetos bebieron 50 ml de la solución de TRP-Stim que contiene capsaicina y capsaicinoides (agonistas de TRPV1), cinamaldehído (agonista TRPA1), y gingeroles (agonistas TRPA1 y TRPV1). Después de la ingestión de la solución, los sujetos se ensayaron para calambres musculares usando los mismos procedimientos que en el control en tiempos que van de 4 minutos a 11 horas después de la ingestión.

20

25

[0120] Ocho voluntarios humanos se ensayaron usando la bebida TRP-Stim. Siete de los ocho mostraron una completa abolición o reducción dramática en calambres después de la ingestión de la bebida (Figuras 2-8). El efecto era típicamente completo dentro de 4-15 minutos y se prolongó durante 2 1/2 a 4 horas en diferentes sujetos. Un octavo sujeto mostró calambres de FHB que no fue afectado dramáticamente por la bebida TRP-Stim. Los calambres en este sujeto era de mucho menor amplitud de EMG que las otras materias y parecían implicar la contracción repetitiva de sólo unas pocas unidades motoras.

30

35

[0121] La Figura 2 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida de TRP-Stim en calambres del flexor hallucis brevis del Sujeto A. Bajo condiciones de control, calambres fueron inducidos de forma fiable mediante la estimulación del músculo utilizando un estimulador muscular eléctrico (EMS-7500, Current Solutions LLC) colocado con electrodos externos para la estimulación FHB. La actividad muscular se registró usando electrodos externos colocados sobre el vientre del músculo unido a un amplificador EMG (J & J Engineering I-330C2+). En el control, la estimulación utilizando impulsos bifásicos de 180 microsegundos administrados a 18 Hz durante 5 segundos produjeron fiable y reproduciblemente calambres del músculo, lo cual era evidente por la actividad EMG continua después del cese de la estimulación. Después de la ingestión de la bebida TRP-Stim, calambres fueron muy breves después de 11 minutos y esencialmente ausentes en pruebas en 20 minutos y 2 1/2 horas después de la ingestión.

40

45

[0122] La Figura 3 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres del flexor hallucis brevis de un segundo sujeto. Bajo condiciones de control, calambres fueron inducidos por la estimulación a 10 Hz durante 5 segundos (180 pulsos de microsegundos, juego de amplitud a ~ 30% más alto que el umbral para la contracción muscular), y un calambre ya se indujo mediante el aumento de la frecuencia a 12 Hz. En grabaciones comenzando 12 minutos después de la ingestión de la bebida TRP-Stim, la estimulación a 10 Hz o 12 Hz no produjo esencialmente calambres, y el aumento de la frecuencia de estimulación a 14 Hz tampoco indujo calambres. La reducción dramática en calambres todavía estaba presente 4 horas más tarde en este sujeto.

50

55

[0123] La Figura 4 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres del flexor hallucis brevis de un tercer sujeto examinado durante tiempos más largos. Bajo condiciones de control, un calambre que dura 58 segundos fue inducido por la estimulación a 18 Hz durante 5 segundos (pulsos de 180 microsegundos, juego de amplitud a ~ 30% más alto que el umbral para la contracción muscular). Después de la ingestión de la bebida TRP-Stim, la duración del calambre se redujo a 27 segundos después de 8 minutos y 8 segundos después de 15 minutos. Calambres fueron abolidos después de 20 minutos y en una prueba después de 2 horas. En las pruebas de 11 horas después de la ingestión, calambres habían regresado fiablemente. Después de que el sujeto de nuevo bebió 50 ml de la bebida TRP-Stim, calambres fueron completamente abolidos en pruebas comenzando después de 10 minutos.

60

[0124] La Figura 5 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres del flexor hallucis brevis de un cuarto sujeto. Este sujeto había participado en el ejercicio vigoroso (triatlón) cuatro horas antes y se experimenta movimientos nerviosos musculares. Este sujeto tenía un umbral de frecuencia inusualmente bajo (8 Hz) para la inducción de calambres en el músculo FHB, y los calambres resultantes eran inusualmente largos (172

65

segundos después de estimulación de 8 Hz y 222 segundos después de la estimulación de 10 Hz). Calambres habían desaparecido por completo en las pruebas de partida 13 minutos después de la ingestión de la bebida TRP-Stim, incluso cuando el aumento de la frecuencia de estimulación a 12 Hz. Calambres todavía eran abolidos 3 horas más tarde. Después de 4 horas, calambres volvieron con un mayor umbral de frecuencia (10 Hz) y calambres más cortos que en el control. Después de que el sujeto de nuevo bebió 50 ml de la bebida TRP-Stim, calambres fueron de nuevo completamente abolidos.

[0125] La Figura 6 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres del músculo gastrocnemio (pantorrilla) de un quinto sujeto. El músculo fue estimulado por un protocolo de rampa de la frecuencia de estimulación de 2 Hz a 28 Hz (180 pulsos de microsegundos, juego de amplitud a ~ 30% más alto que el umbral para la contracción muscular). Después del cese de la estimulación, el músculo sufrió un calambre prolongado que dura 59 segundos. En una prueba de 3 minutos después de la ingestión de 50 ml de TRP-Stim, se abolieron los calambres.

[0126] La Figura 7 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres del músculo gastrocnemio (pantorrilla) de sexto sujeto. El músculo fue estimulado por un protocolo de rampa de la frecuencia de estimulación de 2 Hz a 24 Hz (pulsos de 180 microsegundos, juego de amplitud a ~ 30% más alto que el umbral para la contracción muscular). Después del cese de la estimulación, el músculo sufrió un calambre prolongado que dura 96 segundos. En una prueba de 4 minutos después de la ingestión de 50 ml de TRP-Stim, se abolieron calambres. Calambres todavía se abolieron en una prueba realizada 40 minutos más tarde.

[0127] La Figura 8 es un gráfico que muestra el efecto de la bebida TRP-Stim en calambres de un músculo FHB en séptimo sujeto, que experimentó calambres espontáneos inducidos apuntando con su dedo del pie. En condiciones de control, la flexión voluntaria del dedo del pie que dura ~ 5 segundos produjo de forma fiable los calambres de la FHB que dura 5-8 segundos en diferentes ensayos. Diez minutos después de que el sujeto ingiere 50 ml de la bebida TRP-Stim, se abolieron los calambres.

Reivindicaciones

- 5
1. Una composición formulada para ingestión oral que comprende una cantidad eficaz de uno o más activadores de los canales TRPV1, activadores de los canales TRPA1, activadores de los canales ASIC, o cualquier combinación de los mismos para uso en un método para el tratamiento de calambres musculares, irritabilidad musculoesquelética, o para mejorar recuperación muscular en un sujeto en necesidad del mismo, en donde dicho método comprende administrar dicha composición al sujeto;
- 10 donde dicha composición es una formulación oral que es un líquido, bebida, gel, semi-sólido, goma de mascar sólido, o de pulverización; en el que dicha composición se administra a dicho sujeto antes de, durante, o después del ejercicio, en el que dicha composición comprende una cantidad eficaz de dos o tres activadores de los canales TRP independientemente diferentes seleccionados de:
- 15 (a) la capsaicina o capsaicinoides otros;
(b) cinamaldehído o canela aceite; y
(c) gingeroles,
- 20 y en el que dicha composición comprende al menos un activador de los canales TRPV1 en el que dicho activador de los canales TRPV1 es la capsaicina u otro capsaicinoide.
2. Una composición para uso como se reivindica en la reivindicación 1, en el que dicha recuperación muscular es la recuperación muscular tras el ejercicio.
- 25 3. Una composición para uso como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicha composición se administra a dicho sujeto antes del ejercicio, 0-120 minutos antes del ejercicio, durante el ejercicio, después del ejercicio, dentro de 0-360 minutos después del ejercicio, o dentro de 0-15 minutos después del ejercicio.
- 30 4. Una composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho método comprende además una segunda administración de dicha composición de 2-6 horas después del ejercicio.
5. Una composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que dicha composición es un líquido, bebida, gel, líquido semi-sólido, congelado, pastilla, caramelo duro, tira de disolución, o pulverización.
- 35 6. Una composición para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho activador de los canales TRPV1 es capaz de la activación de un canal de TRPV1 en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto; y/o dicho activador de canal TRPA1 es capaz de activación de un canal TRPA1 en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto; y/o dicho activador de canales ASIC es capaz de activación de un canal ASIC en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto.
- 40 7. Una composición para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dicha composición comprende un activador del canal de TRPV1 que es la capsaicina, oleoiletanolamida, N-oleoildopamina, 3-metilo-N-oleoildopamina, oleamida, capsiato, un 1-monoacilglicerol que tiene C18 y C20 insaturado y el ácido graso saturado C8 y C12, un 2-monoacilglicerol que tiene y ácidos grasos insaturados C18-C20, miogadial, miogatrial, poligodial, un terpenoide con un resto 1,4-dialdehído alfa,beta-insaturado, sanshool, Evodiamina, acesulfamo-K, ciclamato, CuSO₄, ZnSO₄, FeSO₄, arvanilo, anandamida, N-araquidonoílo-dopamina, dopamida de ácido flufenámico, una amida de la dopamina de ácido fenámico, 4-hidroxinonenal, o 1-[2-(1-adamantilo)etilo]-1-pentilo-3-[3-(4-piridilo)propilo]urea, gingerol, o sales de magnesio; y/o dicha composición comprende un activador del canal TRPA1 que es isotiocianato de alilo, gingerol, cinamaldehído, acroleína, ácido tiosalicílico farnesilo, Δ_9 -tetrahidrocannabinol, eugenol, shogaol, sanshool, nicotina, derivados de nicotina o análogos, salicilato de metilo, alicina, sulfuro de dialilo, disulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo, sanshools, ácido tiosalicílico de farnesilo, o ácido tioacético de farnesilo; y/o dicha composición comprende un activador de los canales ASIC que es un acidulante seleccionado de ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, y ácido ascórbico.
- 45 8. Una composición para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde cada activador de los canales, independientemente, comprende entre 0,001% a 1% por ciento en peso de una composición que es un sólido, semi-sólido, gel, o goma de mascar, o 0,001 a 1% (v/v) de una composición que es un líquido, bebida o por pulverización.
- 50 9. Una composición para su uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que dicho sujeto es un humano.
- 55 60 65

10. Una composición formulada para la ingestión oral por un sujeto, que comprende una cantidad eficaz de activadores de uno o más canales seleccionados de activadores del canal de TRPV1, activadores de los canales TRPA1, y activadores de los canales ASIC para su uso en un método para el tratamiento de calambres musculares, irritabilidad musculoesquelética, o para mejorar la recuperación muscular en un sujeto en necesidad del mismo, en el que dicha composición es un líquido, bebida, gel, semi-sólido, goma de mascar sólida o aerosol, en el que dicha composición tiene un pH mayor que aproximadamente 3,5, en el que dicha composición comprende una cantidad eficaz de dos o tres activadores de los canales TRP diferentes seleccionados independientemente de:

- 10
- (a) capsaicina u otros capsaicinoides;
 - (b) cinamaldehído o aceite de canela; y
 - (c) gingeroles,

15 y en el que dicha composición comprende un activador del canal de TRPV1 en la que dicho activador de los canales TRPV1 es la capsaicina u otro capsaicinoide.

11. La composición para uso según la reivindicación 10, en el que dicho activador de los canales TRPV1 es capaz de activar un canal de TRPV1 en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto; y/o dicho activador de canal TRPA1 es capaz de activar un canal TRPA1 en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto; y/o dicho activador de los canales ASIC es capaz de activar un canal ASIC en una neurona gastroesofágica cuando se administra a un sujeto.

12. La composición para uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que dicho activador de los canales TRPV1 comprende entre 0,001% al 1% (p/p) o de 0,001 a 1% (v/v); y/o en el que dicho activador de los canales TRPA1 comprende entre 0,001% al 1% (p/p) o de 0,001 a 1% (v/v).

13. La composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en la que

- 35
- (i) dicha composición no comprende más de un activador del canal TRPV1, activador del canal TRPA1, o activador de los canales ASIC; o
 - (ii) dicha composición comprende un activador del canal de TRPV1 y un activador del canal TRPA1, opcionalmente en el que dicha composición comprende no más de un activador de canal TRPV1 y no más de un activador de canal TRPA1 o en el que dicha composición comprende un segundo activador del canal TRPV1.

14. La composición para uso según la reivindicación 13, en la que dicha composición comprende un activador del canal de TRPV1 y un activador del canal TRPA1 y opcionalmente un segundo activador del canal de TRPV1, en el que dicha composición comprende un segundo activador de los canales TRPA1.

15. La composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en la que dicha composición comprende no más de tres activadores de los canales TRPV1, canales TRPA1, o canales ASIC.

16. La composición para uso según la reivindicación 15, en la que dicha composición comprende no más de dos activadores de los canales TRPV1, canales TRPA1, o canales ASIC.

17. La composición para uso según la reivindicación 15 o 16, en la que dicho activador de los canales TRPV1 es oleoiletanolamida, N-oleoildopamina, 3-metilo-N-oleoildopamina, oleamida, capsiato, un 1-monoacilglicerol que tiene ácido graso C18 y C20 insaturado y C8-C12 saturado, un 2-monoacilglicerol que tiene ácidos grasos C18 y C20 insaturados, miogadial, miogatrial, poligodial, un terpenoide con un resto 1,4-dialdehído alfa,beta-insaturado, sanshool, evodiamina, acesulfamo-K, ciclamato, CuSO₄, ZnSO₄, FeSO₄, arvanilo, anandamida, N-araquidonoilodopamina, dopamida de ácido flufenámico, una amida de la dopamina de ácido fenámico, 4-hidroxinonal, o 1-[2-(1-adamantilo)etilo]-1-pentilo 3-[3-(4-piridilo)propilo]urea o gingerol o sales de magnesio.

18. La composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en la que

- 60
- (i) dicho activador de canal TRPA1 es isotiocianato de alilo, gingerol, o cinamaldehído; o
 - (ii) dicho activador de los canales TRPA1 es acroleína, ácido tiosalicílico de farnesilo, Δ_9 -tetrahydrocannabinol, eugenol, jengibre, un gingerol, un shogaol, un sanshool, nicotina [chicle de nicotina], derivados de nicotina o análogos, salicilato de metilo, aldehído cinámico, aceite de canela, aceite, aceite de clavo, alicina, sulfuro de dialilo, disulfuro de dialilo, gaulteria trisulfuro de dialilo, sanshools, ácido tiosalicílico de farnesilo, o ácido tioacético de farnesilo.

19. Una composición para la activación de uno o más de los subtipos de canales TRP en una neurona gastroesofágica, comprendiendo dicha composición una cantidad eficaz de dos o tres activadores de los canales

TRP diferentes independientemente seleccionados entre:

- 5 (a) capsaicina u otro capsaicinoid;
 (b) cinamaldehído o aceite de canela; y
 (c) gingeroles,

para uso en un método para el tratamiento de calambres musculares, irritabilidad musculoesquelética, o para mejorar la recuperación del músculo en un sujeto en necesidad del mismo, en el que dicha composición es una formulación oral que es un líquido, bebida, gel, semi-sólido, goma de mascar sólido, o pulverización, en el que dicha composición comprende un activador del canal de TRPV1 en la que dicho activador de los canales TRPV1 es la capsaicina u otro capsaicinoides preferiblemente en el que dichos activadores de los canales TRP se seleccionan independientemente de

- 15 (a) pimienta;
 (b) aceite volátil de canela; y
 (c) oleorresina de jengibre.

20 **20.** La composición para uso según la reivindicación 19, en la que el componente (a) está presente en 0,001% a 1% (p/p) o 0,001% a 1% (v/v); y/o el componente (b) está presente en 0,001% a 10% (p/p) o 0,001% a 10% (v/v); y/o el componente (c) está presente en 0,001% a 10% (p/p) o 0,001% a 10% (v/v); y/o el componente (a) es sustancialmente capsaicina pura; y/o el componente (c) es gingerol sustancialmente puro; y/o dicha composición comprende cada uno de los componentes (a), (b), y (c).

25 **21.** La composición para uso según la reivindicación 19 o 20, en la que

- 30 (i) dicha composición es una bebida, opcionalmente, en la que dicha bebida comprende además un edulcorante; y/o
 (ii) dicha composición comprende además un acidulante seleccionado de ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido acético, y ácido ascórbico.

35 **22.** La composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10-21, en la que dicha composición es un líquido, bebida o gel que comprende además

- (a) una sal de potasio en una concentración de entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 7% en peso basado en el volumen total de dicho líquido, bebida o gel; y/o
 (b) un modificador de la viscosidad, opcionalmente en el que dicho modificador de la viscosidad es el colágeno, goma gellan, polímeros formadores de hidratos de carbono de gel, goma de algarrobo, goma de algarroba, carragenina, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, agar, goma guar, goma de xantano, carboximetilo celulosa, almidón claro, pectina, gelatina, arrurruz, almidón de maíz, katakuri almidón, almidón de patata, sagú, tapioca, furcellarano, o pirofosfato de sodio, opcionalmente en el que dicha composición tiene una viscosidad entre aproximadamente 1.000 y aproximadamente 10.000 cP.

45 **23.** La composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10-22, en la que dicha composición comprende además uno o más de los electrolitos, edulcorantes, agentes aromatizantes, vitaminas, minerales, aminoácidos, o conservantes; y/o dicha composición es una bebida o gel que se hace mediante la reconstitución de un polvo seco con un fluido acuoso, preferiblemente agua.

50 **24.** La composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10-23, en la que dicha composición es una bebida envasada, opcionalmente en la que dicha bebida envasada se proporciona en una unidad que contiene entre 10-1000 ml de la bebida, preferiblemente entre 10-500 ml de la bebida.

55 **25.** La composición pra uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10-23, en la que dicha composición es un gel, preferiblemente en la que dicha composición es un gel de envasado y, opcionalmente, en la que dicho gel empaquetado se proporciona en una unidad que contiene entre 5-100 gramos del gel, preferentemente entre 30-40 gramos del gel.

60 **26.** La composición para su uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 25 en la que dicho método es un método para el tratamiento de calambres nocturnos en un sujeto en necesidad del mismo.

65

Figura 1

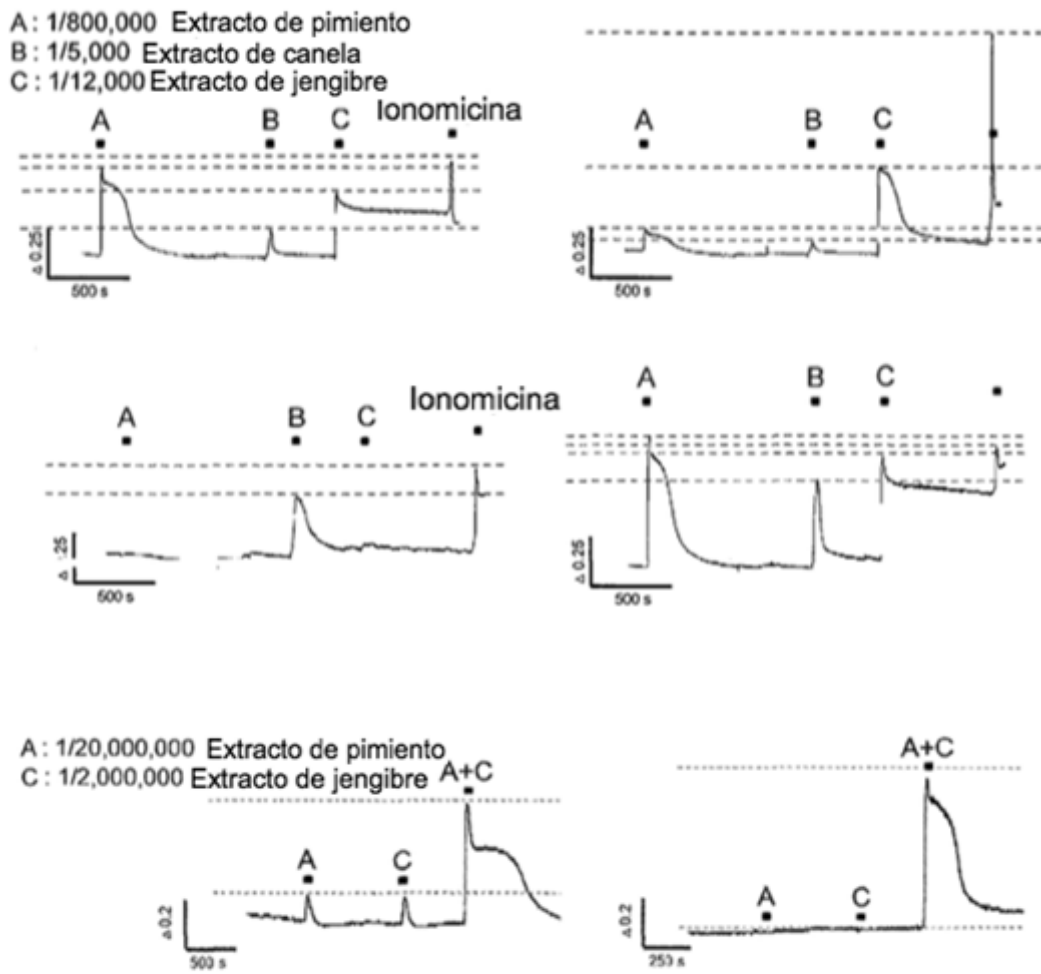


Figura 2

Sujeto A
Flexor hallucis brevis

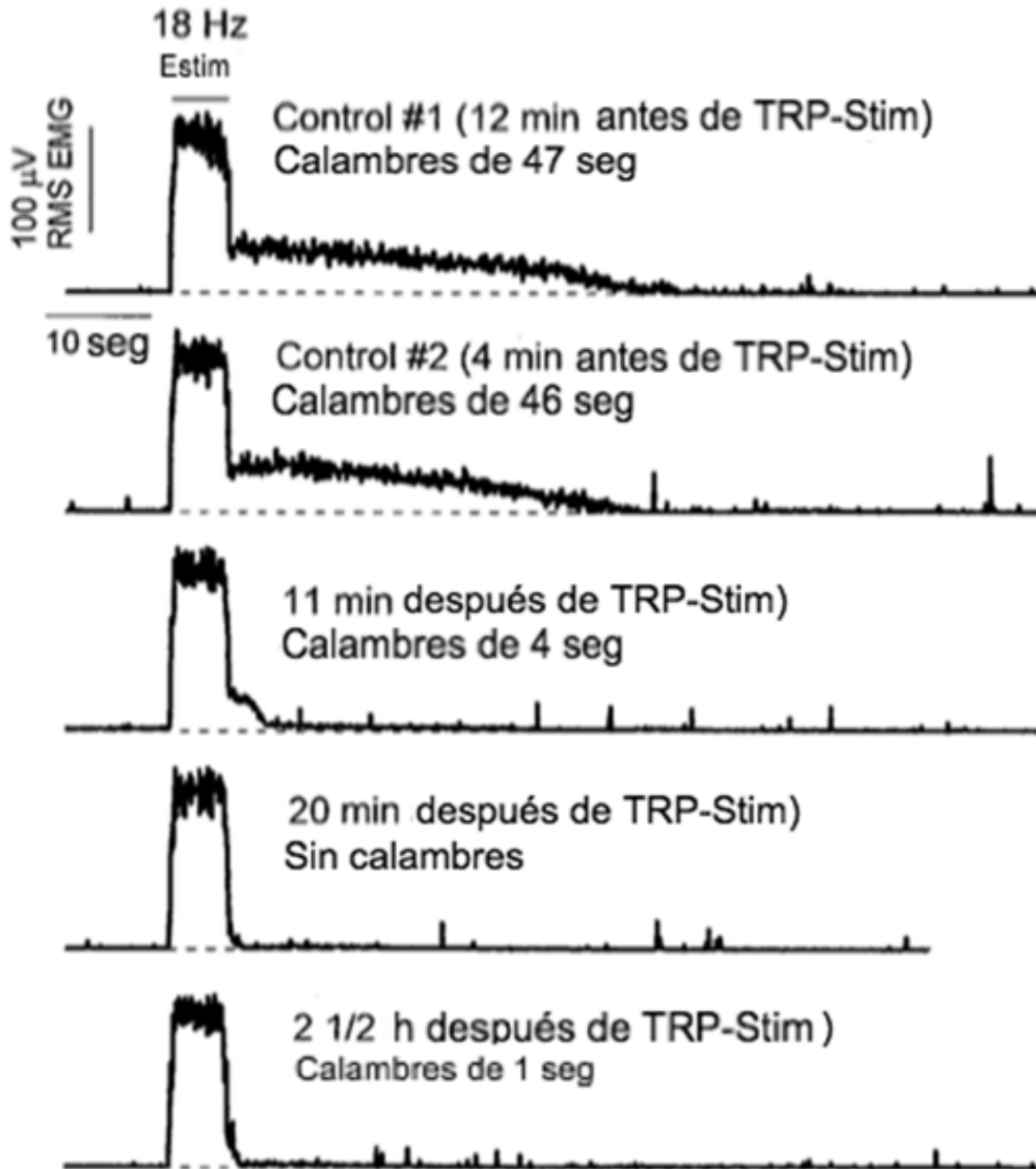


Figura 3

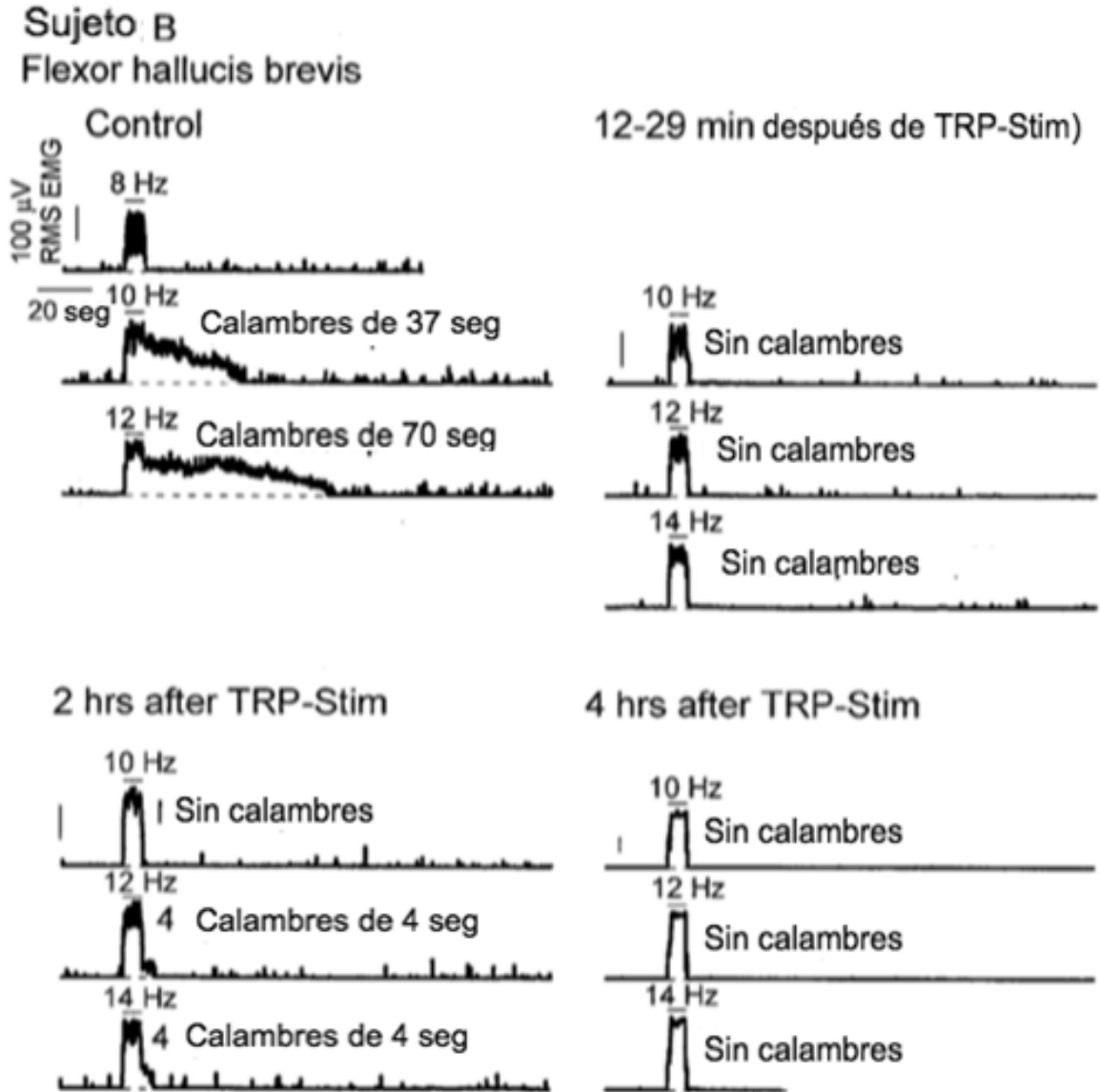


Figura 4

Sujeto C
Flexor hallucis brevis

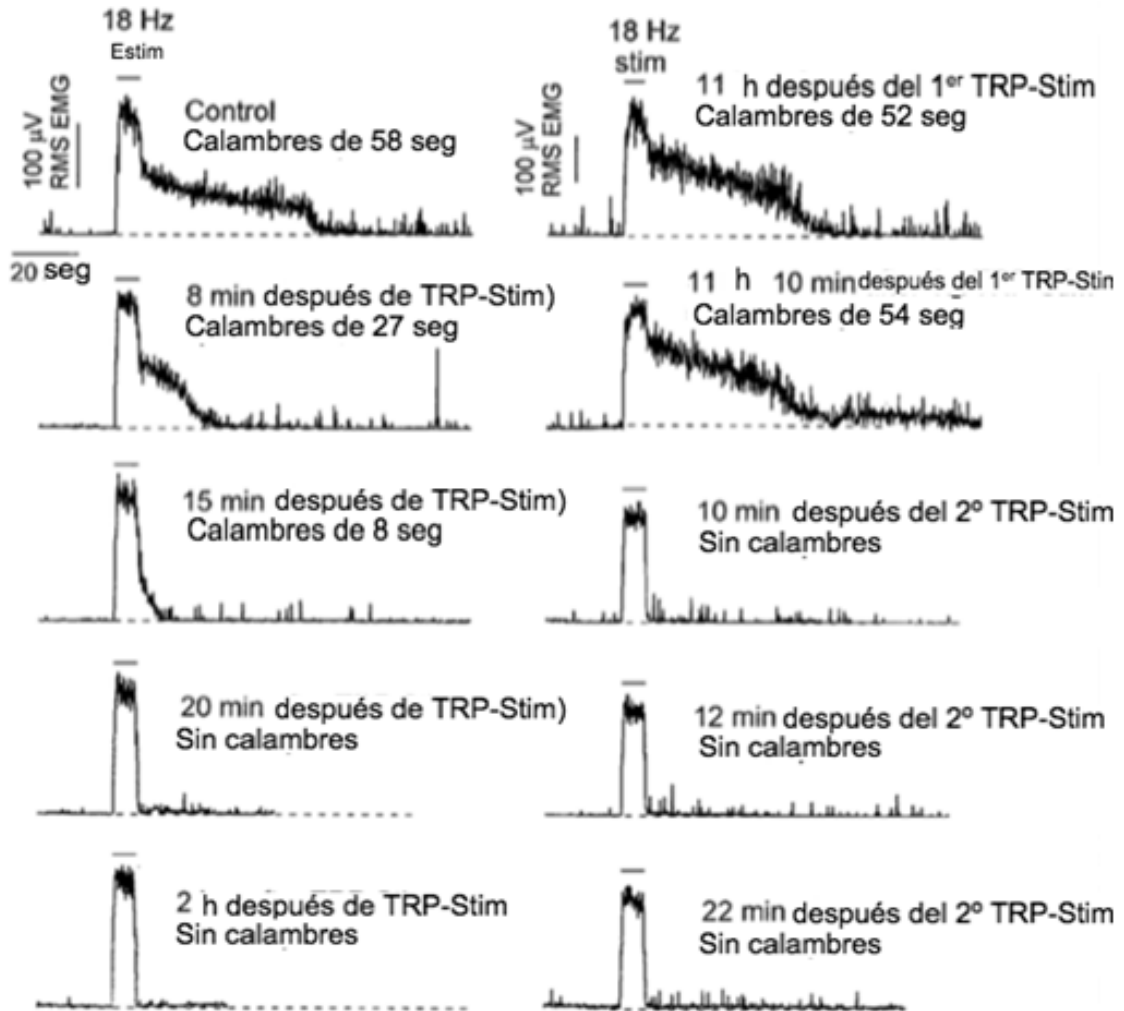


Figura 5

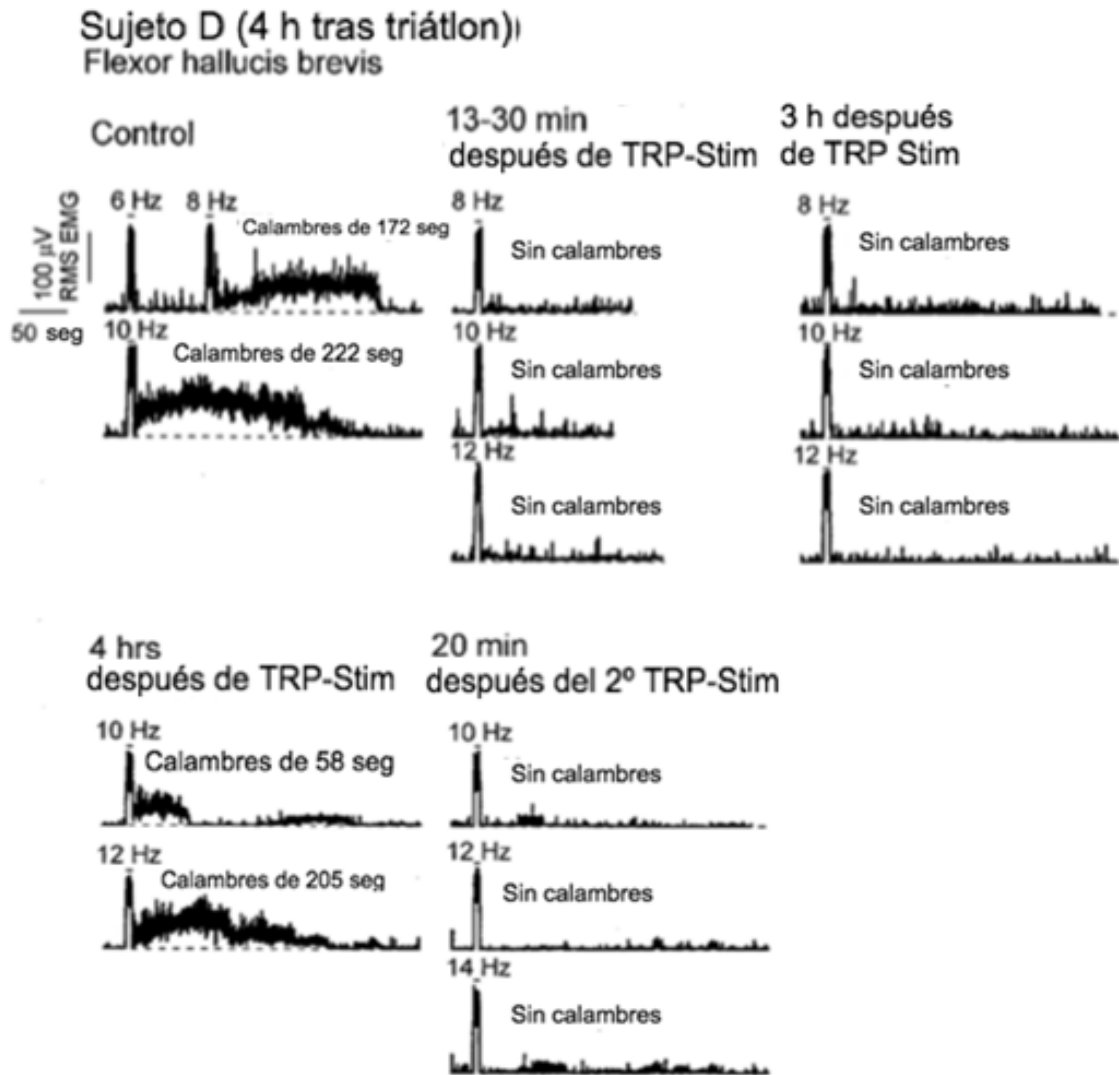


Figura 6

Sujeto: E
Músculos de pantorrilla

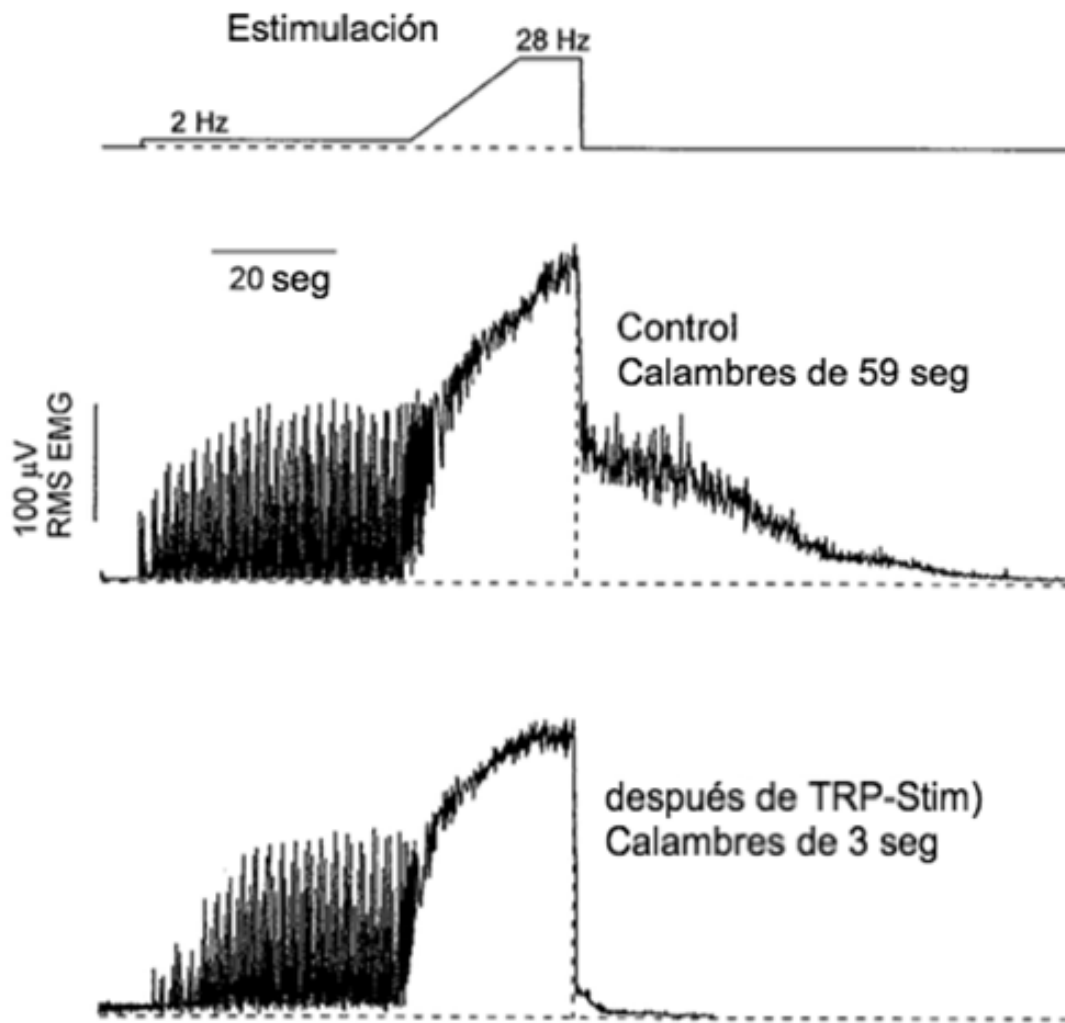


Figura 7

Sujeto F
Músculos de pantorilla

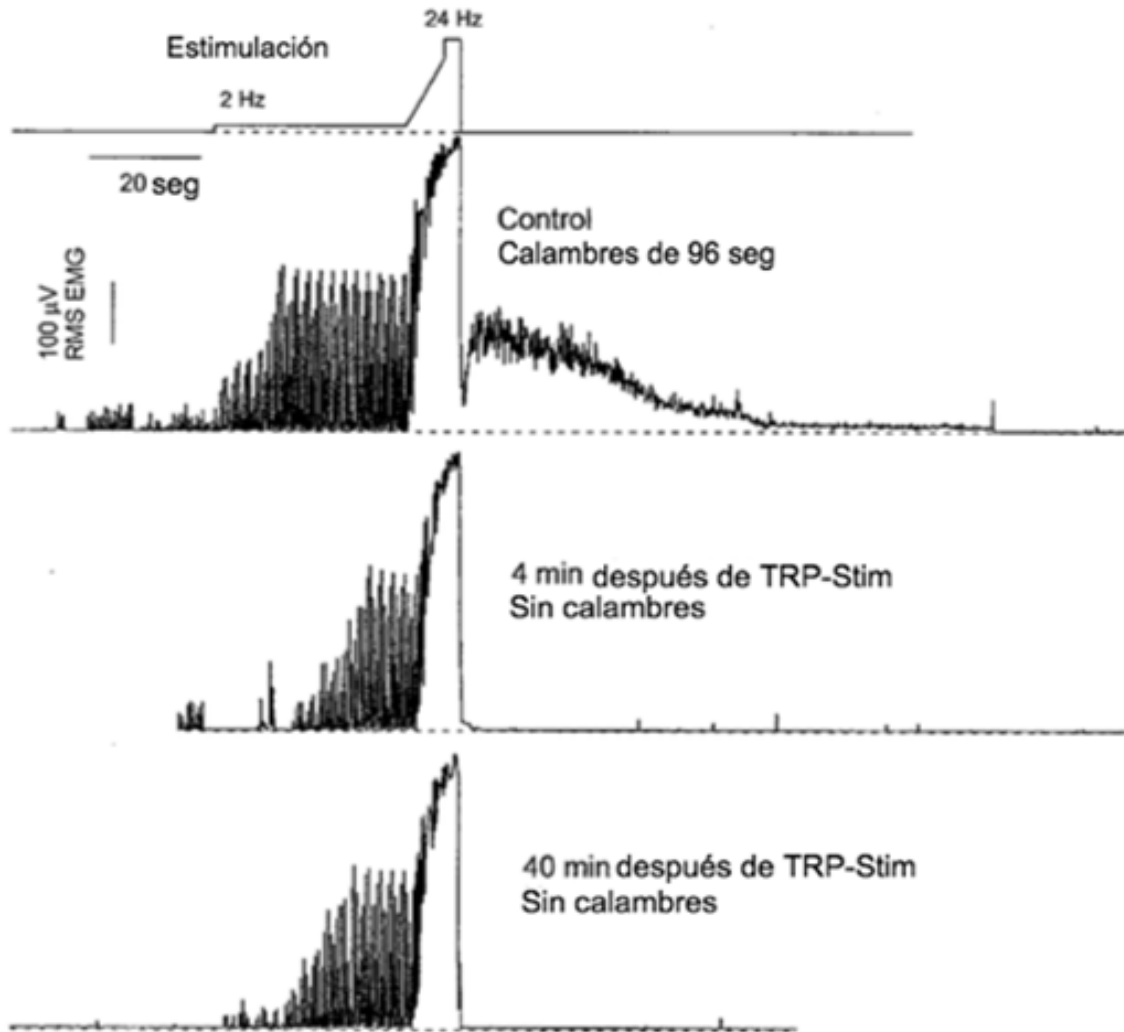


Figura 8

