



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 712 911**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2007 E 07104493 (7)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 1842536**

⑭ Título: **Uso de ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural para la reducción de estrés oxidativo**

⑩ Prioridad:

20.03.2006 AT 4642006

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.05.2019

⑬ Titular/es:

C.Y.L. PHARMAZETIKA GMBH (100.0%)
Höhenstraße 64e
8074 Raaba, AT

⑭ Inventor/es:

MOSER, PETER MICHAEL;
GREILBERGER, JOACHIM;
MAIER, ALFRED;
JUAN, HEINZ;
BÜCHERL-HARRER, CHRISTIAN y
KAGER, ERNST

⑭ Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 712 911 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural para la reducción de estrés oxidativo

5 Campo técnico

La presente invención se caracteriza por las reivindicaciones y se refiere a la reducción y prevención de estrés oxidativo y sus efectos en humanos y animales.

10 Estado de la técnica

Del documento AT 393221 se conoce que el ácido alfa-cetoglutárico y el 5-hidroximetilfurfural tienen un efecto destructivo en tumores malignos, administrándose el medicamento de manera preferente como infusión.

15 En particular, en los últimos años (a partir del 2000) se han llevado a cabo numerosos estudios en el ámbito de las sustancias dañinas para el cuerpo (células) basadas en oxígeno y nitrógeno reactivos (NO, NOS, transducción de señal, ROS, RNS, RONS,...).

20 Las especies de oxígeno reactivo (ROS) y las especies de nitrógeno reactivo (RNS) resumidas como RONS, son sustancias, que pueden ser producidas por el organismo debido a estrés y sobre estrés físico resultado de enfermedades, operaciones, lesiones, isquemias, reperfusión y deporte.

25 Solo mediante métodos de medición nuevos, más sensibles, los cuales pueden mostrar incluso pequeños daños en pruebas, tanto en el cuerpo, como también en el laboratorio, ha resultado posible la investigación en este campo.

30 La determinación de carbonilos de proteínas se ha convertido en un método diagnóstico cada vez más frecuente en los últimos años para poder proporcionar información cuantitativa en relación al estrés oxidativo a partir de líquidos biológicos. Bajo cualquier tipo de estrés (enfermedades, operaciones, lesión, isquemias, reperfusión, deporte, etc.) aumenta la carga por RONS, con reducción simultánea de la capacidad antioxidante del organismo humano (por ejemplo, de las vitaminas). La capacidad antioxidante es responsable de que no se produzcan reacciones oxidativas (patógenas) masivas en el organismo humano. Una carga oxidativa permanente conduce por ejemplo a una modificación de proteínas, las cuales por un lado pierden sus funciones y por otro lado se convierten en "extrañas al cuerpo" (como por ejemplo la oxidación de LDL dando lugar a un LDL aterogénico). De esta manera, el organismo humano se encuentra bajo un estrés muy significativo para catabolizar estas proteínas dañadas. Este estrés aumenta además debido a la activación del sistema inmunitario. El equilibrio (oxidación/capacidad antioxidante) se desplaza debido a esto a favor de la oxidación, lo cual se denomina de manera abreviada "estrés oxidativo".

40 La oxidación de proteínas provoca un aumento de carbonilos (aldehídos y cetonas), que se forman de manera irreversible y covalente en la proteína. Así, un aumento del contenido de carbonilos en proteínas se traduce como un incremento en el nivel de estrés oxidativo.

Cualquier reducción en el valor de carbonilos en proteínas significa una mejora del nivel de estrés, una mejora del estado de salud general y una mejora de la calidad de vida.

45 La reducción del estrés oxidativo también produce un apoyo al proceso de curación en su totalidad, a través de procesos bioquímicos y patofisiológicos muy complejos, con lo cual se le puede atribuir un efecto sinérgico.

Descripción de la invención

50 Por tanto, la presente invención proporciona ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural para uso en el combate y/o en la prevención de estrés oxidativo en operaciones quirúrgicas de personas o animales, en las que el ácido alfa-cetoglutárico y el 5-hidroximetilfurfural son usados de manera preoperatoria, durante la operación o de manera postoperatoria. La presente invención se refiere además al ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural para uso en la reducción del daño en proteínas, producido por estrés físico, en humanos y en animales. Se describe además en el presente documento el uso de ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural para la producción de un medicamento para combatir y/o para prevenir estrés oxidativo en humanos o animales, en particular para la reducción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS) y para el aumento de la capacidad antioxidante y del efecto relacionado con ésta en el cuerpo humano y animal.

60 En especial el ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural pueden ser usados para la producción de un medicamento para la mejora del estado de salud general, en particular para uso preoperatorio, durante la operación y/o postoperatorio, así como para la producción de un medicamento para el aumento del rendimiento de humanos o animales.

De manera preferente la proporción de masas de ácido alfa-cetoglutárico con respecto a 5-hidroximetilfurfural es de 1:1 a 100:1.

En particular, son formas adecuadas para la administración del medicamento una solución para beber, una solución

concentrada para beber, un granulado para beber, un granulado efervescente, una pastilla o una forma para la administración intravenosa.

5 Las bebidas pueden presentarse en forma líquida o sólida (pastillas efervescentes, pastillas), sin diluir o de forma que pueda diluirse en líquidos (concentrados). Los componentes típicos por litro son (siendo el contenido en concentrados un múltiplo proporcional de los componentes):

10 1-10 g de ácido alfa-cetoglutárico,
0,001-5 g de 5-hidroximetilfurfural (HMF)
0,5-5 g de hidrogenocarbonato de sodio
1-250 g de sacarosa
0,1-5 g de hidróxido potásico
0,02-1 g de cloruro de Mg

15 El valor de pH es de manera preferente de 4-6.

20 El medicamento comprende una combinación de base con ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural, la cual, de acuerdo con sus efectos bioquímicos y patofisiológicos, se basa exactamente en la reducción de sustancias reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS), con aumento simultáneo de la capacidad antioxidante, y el efecto que conlleva en el cuerpo humano basándose en una economización de oxígeno mejorada (= saturación de oxígeno óptima del tejido). El efecto positivo de esta combinación de sustancias, demostrado en estudios, es la reducción del estrés oxidativo debido al efecto antioxidante frente a sustancias reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS), que muestran su efecto patofisiológico en particular, en operaciones quirúrgicas (de manera preoperatoria, durante la operación o de manera postoperatoria), enfermedades, deporte y estrés.

25 25 Los mismos efectos se observaron en animales (caballos, perros, gatos, cerdos,...).

Método(s) de realización de la invención

30 30 La siguiente solución para beber se administró en estudios clínicos a pacientes de manera preoperatoria como solución para ser bebida durante un periodo de tiempo de 12 días con una dosis diaria de 1 litro de solución para beber preparada (distribuido en 500 ml por la mañana y 500 ml por la tarde).

35 35 8,00 g/l de ácido alfa-cetoglutárico,
0,93 g/l de hidróxido potásico
4,8 g/l de hidrogenocarbonato de sodio
40,00 g/l de azúcar granulado
0,16 g/l de cloruro de magnesio
0,8 g/l de 5 HMF

40 40 40 Los pacientes a operar presentaban enfermedades graves. Una reducción consecutiva del estado de salud general no hubiese permitido en ningún caso una operación inmediata.

45 45 Pudieron verse los siguientes resultados:
La suplementación con el medicamento en una dosis diaria de 1 litro mostró en la preparación preoperatoria una reducción significativa de sustancias reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS) con aumento simultáneo de la capacidad antioxidante, así como una reducción del estrés oxidativo. Los niveles de carbonilo en proteínas mencionados anteriormente fueron determinados como parámetro.

50 50 50 Así, la simple medida de administrar el medicamento en ámbito ambulatorio puede resultar en una mejora significativa de la situación de salud de partida individual del paciente antes de una intervención quirúrgica planeada. Una ampliación de las reservas físicas del paciente se asocia con la posibilidad de una movilización temprana respaldada por el paciente y una reducción consecutiva de las complicaciones postoperatorias típicas, que son responsables principalmente de largas estancias en el hospital, como por ejemplo, SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), trombosis, embolias y neumonías.

60 60 60 En correspondencia con el buen estado general del paciente tras ingerir la solución para beber se produjo una reducción masiva de la carga por estrés oxidativo. Es destacable también el bajo nivel postoperatorio de carbonilos en proteínas, que cabría esperar que fuera más alto tras una operación. Este hecho ha de ser evaluado como resultado de la función neutralizante óptima del medicamento en relación con las sustancias resultantes. Este modo de actuación ha de subrayarse particularmente, dado que debido a la neutralización de RONS pueden evitarse daños en las células endoteliales y cascadas de complicaciones resultantes de ello.

65 65 65 Los mismos efectos pudieron observarse en deportistas sometidos a esfuerzos extremos, tales como las condiciones de una competición, que tomaron una solución para beber con la siguiente composición antes, durante y tras una competición (hasta 2 litros por día de solución para beber preparada).

6,00 g/l de ácido alfa-cetoglutárico
0,4 g/l de 5 HMF
4,2 g/l de hidrogenocarbonato de sodio
5 40,00 g/l de sacarosa
0,6 g/l de ácido súrbico

Estos estudios mostraron el daño en proteínas, causado por sustancias reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS).

10 En el caso de los deportistas que ingirieron el medicamento durante el esfuerzo físico y la fase de regeneración, pudo verse que se produjo una reducción del daño en proteínas. Los deportistas tuvieron períodos de regeneración claramente más cortos y pudieron equilibrar mejor el esfuerzo físico.

15 En otras pruebas en el ámbito del deporte hípico pudo comprobarse que una ingesta del medicamento antes y tras el uso en competiciones, condujo a una reducción clara del daño en proteínas. El tiempo de regeneración de los animales tras la competición fue claramente menor. En el caso de animales enfermos, operados y debilitados pudo comprobarse un tiempo de convalecencia más corto. Se administró a los animales hasta 2 litros del medicamento por día con la siguiente composición (1 + 5 concentrado):

20 48,00 g/l de ácido alfa-cetoglutárico
0,16 g/l de 5 HMF
150 g/l de hidrogenocarbonato de sodio
180,00 g/l de azúcar
0,24 g/l de ácido súrbico

25 Esta solución se diluyó con 5 partes de agua.

Las pruebas en otros animales (perros, cerdos,...) en el ámbito de estrés relacionado con enfermedad y situaciones de estrés (transporte) obtuvieron los mismos resultados.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural para uso en el combate y/o la prevención del estrés oxidativo en operaciones de humanos o animales, en el que el ácido alfa-cetoglutárico y el 5-hidroximetilfurfural son usados de manera preoperatoria, durante la operación o de manera postoperatoria.
- 10 2. Ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural para uso en la reducción del daño en proteínas en humanos o animales, provocado por estrés físico.
- 10 3. Ácido alfa-cetoglutárico y 5-hidroximetilfurfural para uso según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que el** ácido alfa-cetoglutárico y el 5-hidroximetilfurfural están presentes en una proporción de masas de 1:1 a 100:1.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es para la conveniencia del lector solamente. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto gran cuidado para la recopilación de las referencias, no se puede excluir la existencia de errores u omisiones y la Oficina de Patentes Europea declina toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- AT 393221 [0002]