



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 325 432**

⑫ Número de solicitud: 200502798

⑬ Int. Cl.:

A61K 38/30 (2006.01)

A61P 21/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **13.01.2006**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2009**

Fecha de la concesión: **25.05.2010**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **09.06.2010**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
09.06.2010

⑲ Titular/es: **Universidad de Málaga**
c/ Severo Ochoa, 4 (PTA)
29590 Campanillas, Málaga, ES

⑳ Inventor/es: **Castilla Cortázar, María Inmaculada**

㉑ Agente: **No consta**

㉒ Título: **Utilización de dosis bajas de IGF-I en el envejecimiento por sus efectos neuroprotectores, antioxidantes y anabolizantes.**

㉓ Resumen:

Utilización de dosis bajas de IGF-I en el envejecimiento por sus efectos neuroprotectores, antioxidantes y anabolizantes.

La presente invención se refiere a la administración de IGF-I en dosis bajas en el envejecimiento por sus efectos neuroprotectores, antioxidantes y anabolizantes, y a su uso en la elaboración de productos con efecto neuroprotector, antioxidante y anabolizante. En particular, la aplicación de la presente invención se refiere a mamíferos, incluyendo obviamente al ser humano. El tratamiento sustitutivo o compensatorio con IGF-I incrementa las concentraciones de testosterona libre y normaliza la capacidad total antioxidante en suero así como el grado de peroxidación lipídica y la actividad específica de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en corteza cerebral y en hipocampo. La administración de IGF-I también se observan efectos beneficiosos en hígado en lo que respecta a la peroxidación lipídica, a la actividad de enzimas antioxidantes, y a la función mitocondrial en general.

ES 2 325 432 B1

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

DESCRIPCIÓN

Utilización de dosis bajas de IGF-I en el envejecimiento por sus efectos neuroprotectores, antioxidantes y anabolizantes.

Sector de la técnica

La presente invención se engloba en el sector de las preparaciones de uso médico relacionadas con la actividad terapéutica de compuestos o composiciones.

Estado de la técnica

IGF-I es una hormona peptídica que se sintetiza, sobre todo, en el hígado por el estímulo de la GH. En condiciones fisiológicas, se establece entre la hipófisis y el hígado mecanismos de retracción negativa como los de cualquier glándula endocrina. Ese IGF-I circulante media la mayoría de los efectos sistémicos tradicionalmente atribuidos a la GH (Physiol. Rew., 1990, 70: 591-613).

Esta hormona peptídica de síntesis hepática IGF-I es capaz de unirse a 4 *receptores* distintos (receptor de la insulina; receptor IGF tipo I; el receptor IGF híbrido y el receptor IGF tipo II). La biodisponibilidad de IGF-I está estrictamente regulada por al menos doce proteínas transportadoras (*binding proteins, BP-IGF*), que modulan su vida media, biodisponibilidad y accesibilidad a los tejidos (Physiol. Rew., 1990, 70: 591-613; Cytokine Growth Factor Rev., 1997, 8: 45-62).

Es bien conocido que la deficiencia de insulina constituye la diabetes, o la de hormonas tiroideas el hipotiroidismo, y que el tratamiento sustitutivo resuelve el cuadro clínico. Estas situaciones de deficiencia nos permiten conocer, con matices, los múltiples efectos fisiológicos de cada una de estas hormonas. Es reciente el conocimiento que tenemos de las situaciones de deficiencia de IGF-I, en las cuales el tratamiento sustitutivo podría ser una estrategia terapéutica eficaz.

De las situaciones de deficiencia de IGF-I, la mejor conocida es el Síndrome de Laron o Enanismo de Laron (N. Engl. J. Med., 1996, 334: 463-465), caracterizada por una alteración genética que condiciona la ausencia de receptores para la GH en hígado, con la correspondiente deficiencia de IGF-I, mientras que existen niveles normales o incluso altos de GH. La deficiencia de IGF-I causa el enanismo y falta de desarrollo de estos niños. El tratamiento sustitutivo con IGF-I normaliza el crecimiento y el desarrollo (J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 1995, 8: 149-158).

Otra condición de deficiencia de IGF-I, en este caso en la edad adulta, es la cirrosis hepática: el hígado en la medida que se fibrosa, pierde receptores para la GH y las amplias zonas de necrosis, o de parénquima mal irrigado, comprometen progresivamente la capacidad biosintética del hígado. El IGF-I es una de las muchas proteínas hepáticas que ven comprometida su síntesis en la cirrosis hepática (Clin. Sci. Mol. Med., 1974, 47: 359-366).

Sin embargo, no se estableció que la cirrosis era una situación de “deficiencia de IGF-I” hasta que se vinculó esa deficiente síntesis de IGF-I con la desnutrición progresiva que experimenta el paciente cirrótico. Tras intuir esta relación se caracterizó la cirrosis hepática avanzada como una condición de deficiencia de IGF-I y se propuso la terapia sustitutiva como una estrategia terapéutica. En efecto, ese tratamiento a dosis bajas, indujo efectos hepatoprotectores y antifibrogénicos y múltiples acciones sistémicas, anabolizantes y antioxidantes; mejorando el estado nutricional, la absorción intestinal de aminoácidos y azúcares, la osteopenia y el hipogonadismo (Gastroenterology, 1997, 113: 1180-1187 y 1682-1691; J. Hepatol., 1997, 26: 191-202; J. Hepatol., 1998, 28: 122-131; J. Physiol. Biochem., 2000, 56: 91-99; Hepatology, 2000, 31: 592-600; Liver, 2001, 37: 215-219; Int. J. Biochem. Cell Biol., 2002, 34: 242-252; J. Physiol. Biochem., 2003, 59: 115-118; WJ Gastroenterology, 2004, 10: 2529-2534; BMC Gastroenterology, 2004, 4: 12-20; BMC Gastroenterology, 2005, 5: 7-14; BBA, 2001, 1536: 185-195; J. Hepatol., 2005, 14: 118-125).

Además de la importancia del hígado como glándula endocrina, de estos resultados se dedujo el relevante papel de la GH en el organismo adulto. Cabe resaltar que es precisa la adecuada función del eje GH-IGF-I para el buen estado funcional de múltiples órganos y tejidos por los efectos anabolizantes y antioxidantes de esta hormona de síntesis hepática. Estos y otros datos propician abordar una tercera condición de deficiencia de IGF-: el envejecimiento.

Efectivamente, con la edad el eje GH-IGF-I experimenta un declive (J. Endocrinol. Invest., 2005, 28: 94-98 y 99-108): 1) disminuye la amplitud, el pulso y la fracción de GH; 2) paralelamente, acontece una progresiva disminución de las concentraciones de IGF-I; 3) Estudios en ratones deficientes en GH ponen de manifiesto una aceleración en el proceso de involución asociado al envejecimiento.

Por lo tanto, se pueden distinguir tres premisas de interés:

- En el envejecimiento, existe una disminución de IGF-I y de GH.
- El estrés oxidativo es un mecanismo causal del envejecimiento tisular y de la muerte celular (Clin. Chem., 1995, 41: 1819-1828).

- La administración de IGF-I en una situación de deficiencia de dicha hormona, como es la cirrosis hepática, puede causar un efecto antioxidante.

5 Por otra parte, la amplia difusión de receptores para IGF-I en el cerebro y en la médula espinal permiten suponer que estos efectos pudieran ser similares en el SNC (Endocrinology, 1988, 1123: 2089-99). Además, existen antecedentes demostrando efectos neuroprotectores y neurotróficos de esta hormona (Brain Res., 2003, 991: 34-45; Prog. Neurobiol., 2003, 70: 443-462 Brain Res. Mol. Brain Res., 2004, 131: 33-50; Neuroreport, 2004, 15: 2251-4; Brain Res., 2004, 1009: 213-218; Eur. J. Pharmacol., 2004, 490: 25-31; J. Neurosci. Res., 2004, 76: 98-103; Eur. J. Neurosci., 10 2005, 21: 1489-1502).

Una revisión extensa de la bibliografía pone de manifiesto cierta polémica en lo que respecta a la implicación de IGF-I en el envejecimiento (Mech. Ageing Dev., 2004, 125: 397-403; Mech. Ageing Dev., 2005, 126:305-307; Endocrinology, 2005, 146: 2920-2932). Aunque en los últimos años se ha incrementado la proporción de publicaciones que sugieren que los mecanismos genéticos y endocrinos identificados y bastante estudiados en roedores, incluyendo el 15 papel de IGF-I, pueden ser similares a los de otras especies de mamíferos, incluyendo al ser humano (Horm. Res., 2004, 62: 104-109; Cell. Mol. Life Sci., 2005, 62: 320-343; Endocrinology, 2005, 146: 3718-3723), aún no se ha reconciliado la importancia de IGF-I, sobre todo en lo que se refiere al desarrollo, funcionamiento y mantenimiento del sistema nervioso central (Neurobiol. Aging, 2003, 24: 573-581; Growth Horm. IGF Res., 2004, 14: S39-S43; Neurobiol. Aging, 2005, 26: 929-937; Cereb. Cortex, 2005, 15: 571-577) con el efecto observado en roedores transgénicos o 20 mutantes sobre la longevidad, en los que la disrupción de la señalización vía IGF-I condiciona una mayor longevidad (Trends Genet., 2002, 18: 295-231; Nature, 2003, 421: 182-187; Biogerontology, 2003, 4: 1-8). No obstante, diversos autores critican el uso de dichos modelos genéticamente alterados basándose en que los mismos presentan múltiples deficiencias endocrinas adicionales e incluso anomalías en el desarrollo (J. Gerontol. B-Biol., 2002, B177-B188; Trends Genet., 2002, 18: 295-301; Biogerontology, 2003, 4: 1-8). La presente invención demuestra, usando como 25 modelo roedores no modificados genéticamente, que la administración de IGF-I en dosis bajas a mamíferos adultos que muestran síntomas característicos de envejecimiento induce efectos beneficiosos que difícilmente pueden promover una aceleración en el proceso de envejecimiento.

30 En lo que respecta a la literatura "patente", existen múltiples documentos en los que se comentan efectos beneficiosos de IGF-I y en los que se reivindica el uso de dicha hormona, en general o de alguna de sus isoformas, para el tratamiento de pérdida de masa muscular (por ejemplo WO8803409, WO9401101, WO9910013), de afecciones cardíacas (por ejemplo WO03066082), y principalmente de desórdenes neuronales (por ejemplo WO9014838, WO9308826, WO9302695, WO9801128, WO0136483). Sin embargo, son escasos los documentos en los que se relaciona IGF-I y envejecimiento (por ejemplo WO9401101, WO03000861, WO2004085996), y, aunque en algunos (EP1349559, WO2005039546) de ellos se aborda un objetivo que puede entenderse próximo al descrito en la presente invención, la forma de hacerlo es diferente: por ejemplo, mientras que en el documento WO2005039546 se administran compuestos que inciden en los niveles de IGF-I, en la presente invención se refiere la administración directa de IGF-I, evitando efectos colaterales que pueda tener la administración de precursores o inductores. 40

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la administración del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) en dosis bajas en el envejecimiento por sus efectos neuroprotectores, antioxidantes y anabolizantes. En particular, 45 se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de IGF-I. Dicha administración comprende la administración vía oral, percutánea, subcutánea, intramuscular, intraarticular, o intravenosa. En el caso de administración vía oral, se contempla la posibilidad de hacerlo a través de alimentos enriquecidos, por ejemplo, leche natural, leche artificial, o calostro (*calostrum*).

50 La presente invención también se refiere al uso de IGF-I en la elaboración de productos con efecto neuroprotector, antioxidante y anabolizante. En particular, se refiere a su uso en la elaboración de productos que sean medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprendan una cantidad terapéuticamente efectiva de IGF-I. En lo que a la administración de dicho producto en cuya elaboración se emplea IGF-I, la administración puede ser por vía oral, percutánea, subcutánea, intramuscular, intraarticular, o intravenosa.

55 En particular, la aplicación de la presente invención se refiere a mamíferos, incluyendo obviamente al ser humano. En el envejecimiento se aprecia la deficiencia de la hormona IGF-I y de la capacidad antioxidante a la vez que un aumento significativo de la glucemia, la colesterolemia, la peroxidación lipídica, así como en las concentraciones de triglicéridos. El tratamiento sustitutivo o compensatorio con IGF-I incrementa las concentraciones de testosterona libre y normaliza la capacidad total antioxidante en suero así como el grado de peroxidación lipídica y la actividad 60 específica de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en corteza cerebral y en hipocampo. La administración de IGF-I también se observan efectos beneficiosos en hígado en lo que respecta a la peroxidación lipídica, a la actividad de enzimas antioxidantes, y a la función mitocondrial en general.

65 En resumen, la administración de IGF-I, a dosis bajas, induce efectos antioxidantes, neuroprotectores y hepatoprotectores, mejorando la función mitocondrial.

Descripción de los dibujos

Tabla 1. Pruebas analíticas en suero. Concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), y proteínas totales determinados en muestras de suero de animales jóvenes (COj), animales viejos tratados con IGF-I (V+IGF-I) y tratados con solución salina (V). $X \pm \text{ESM}$; * $p < 0.05$ vs COj; *** $p < 0.001$ vs COj; # $p < 0.05$ vs V.

Tabla 2. Actividad específica de enzimas antioxidantes en cerebro (córtex e hipocampo), incluyendo catalasa, superóxido dismutasa (SOD), Glutación peroxidasa (GPX) y GRD; en animales jóvenes (COj), animales viejos tratados con IGF-I (V+IGF-I) y tratados con solución salina (V). $X \pm \text{ESM}$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs COj; & $p < 0.05$, && $p < 0.01$ vs V.

Tabla 3. Actividad específica de enzimas antioxidantes en homogeneizados hepáticos, incluyendo catalasa, superóxido dismutasa (SOD) y Glutación peroxidasa (GPX); en animales jóvenes (COj), animales viejos tratados con IGF-I (V+IGF-I) y tratados con solución salina (V). $X \pm \text{ESM}$; * $p < 0.05$ vs COj.

Figura 1. Daño oxidativo en cerebro - Concentraciones de MDA, marcador de peroxidación lipídica, y contenido de proteínas carboxiladas en córtex cerebral (A y C, respectivamente) e hipocampo (B y D, respectivamente), en animales jóvenes (COj), animales viejos tratados con IGF-I (V+IGF-I) y tratados con solución salina (V). (A) $X \pm \text{ESM}$; * $p < 0.05$ vs COj; & $p < 0.05$ vs V; (B) $X \pm \text{ESM}$; * $p < 0.05$ vs COj; & $p < 0.05$ vs V; (C) $X \pm \text{ESM}$; ** $p < 0.01$ vs COj; y (D) $X \pm \text{ESM}$; * $p < 0.05$ vs COj.

Figura 2. Correlación directa y significativa entre la actividad específica de la enzima superóxido dismutasa (SOD) con el marcador de peroxidación lipídica MDA.

Figura 3. Daño oxidativo, en función de la peroxidación lipídica, en tejido hepático. $X \pm \text{ESM}$; *** $p < 0.001$ vs COj; && $p < 0.01$ vs V.

Figura 4. Potencial de membrana mitocondrial, evaluado por citometría de flujo con rodamina 123, en mitocondrias aisladas en animales jóvenes (COj), animales viejos tratados con IGF-I (V+IGF-I) y tratados con solución salina (V), según las diferentes condiciones (sustratos).

Figura 5. Estudio del potencial de membrana mitocondrial, evaluado de igual forma que se explica en la figura 4, en animales jóvenes (COj), animales viejos tratados con IGF-I (V+IGF-I) y tratados con solución salina (V), según las diferentes condiciones: (A) Estado 4 ($X \pm \text{ESM}$ ** $p < 0.01$ V vs Controles jóvenes; & $p < 0.05$ V+IGF-I vs V; $p = \text{ns}$ COj vs V+IGF-I), (B) Estado 3 ($X \pm \text{ESM}$; ** $p < 0.01$ V vs COj; & $p < 0.05$ V+IGF-I vs V; $p = \text{ns}$ COj vs V+IGF-I), y (C) con oligomicina ($X \pm \text{ESM}$; * $p < 0.05$ V vs Controles jóvenes; & $p < 0.05$ V+IGF-I vs V; $p = \text{ns}$ COj vs V+IGF-I).

Figura 6. Síntesis de ATP en animales jóvenes (COj), animales viejos tratados con IGF-I (V+IGF-I) y tratados con solución salina (V). $X \pm \text{ESM}$; * $p < 0.05$ V vs otros grupos.

Figura 7. Producción intramitocondrial de radicales libres (peróxido de hidrógeno). $X \pm \text{ESM}$; *** $p < 0.001$ V vs COj; && $p < 0.01$ V+IGF-I vs V; $p = \text{ns}$ COj vs V+IGF-I.

Modos de realización de la invención

A continuación se describe un estudio del efecto del tratamiento con IGF-I en animales viejos, en concreto usando ratas *Wistar* macho. No obstante, el presente modo de realización no pretende ser limitativo en relación con el alcance de la invención.

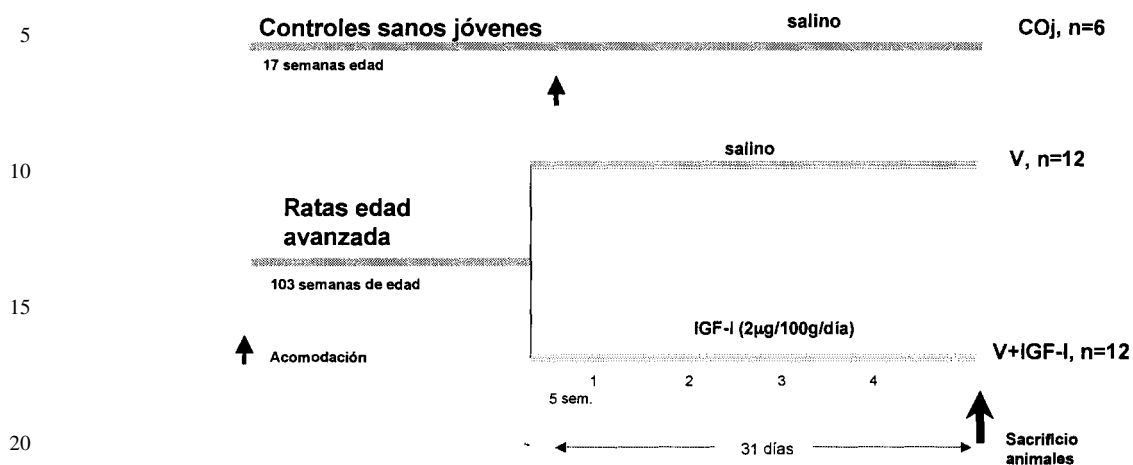
1. Caracterización del modelo animal

Para caracterizar el modelo se estudiaron controles sanos de edades progresivamente mayores (9, 7, 19, 35, 90 y 103 semanas). Se estudió la evolución de peso corporal o el incremento de peso; las concentraciones de IGF-I y testosterona; y el estado total antioxidante en suero. Así, se estimó que animales con 9 semanas de edad eran demasiado jóvenes, mientras que las 17 semanas era una edad adecuada para considerarlos Controles jóvenes (COj), y 103 semanas de edad podían considerarse de edad suficientemente avanzada, como para evaluar el declive de hormonas anabolizantes y de la capacidad antioxidante. Para estudiar los posibles efectos de IGF-I sobre los animales viejos se realizó (una vez seleccionada la edad de los controles) el siguiente diseño experimental:

- Controles Jóvenes (COj).

- Animales viejos de 103 semanas de edad que se distribuyeron por el peso corporal en dos grupos idénticos: uno recibiría IGF-I a dosis de $2 \mu\text{g}$ por 100 g de peso corporal y por día durante 31 días (V+IGF-I); y el otro grupo recibiría solución salina (V).

Se incluyeron en el estudio 30 ratas *Wistar* macho distribuidas en los tres grupos experimentales descritos. Después del tratamiento, día 32, se sacrificaron todos los animales.



2. Muestras

Se separó el suero por centrifugación tras extraer la sangre del plexo retrocular; se diseccionó el hígado y el cerebro y se conservaron muestras por separado de corteza e hipocampo: a -80° tras la inmersión en N líquido. En 5 animales por grupo, una parte del hígado fresco se empleó para aislar mitocondrias y realizar el estudio de función mitocondrial por citometría de flujo.

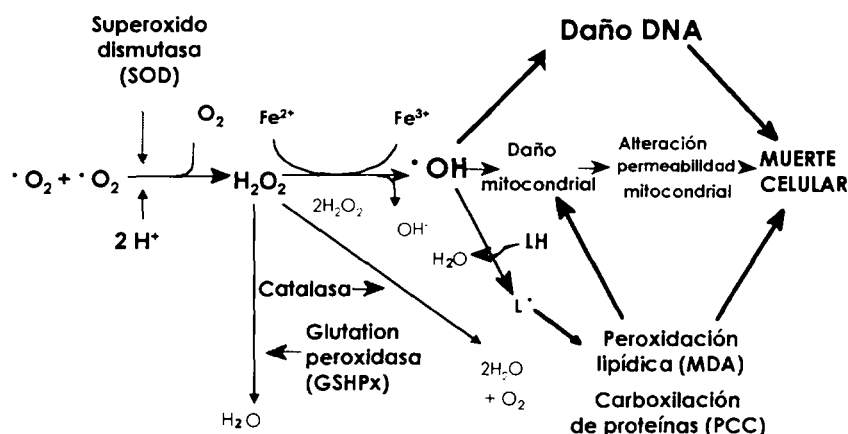
3. Estrés oxidativo

Para evaluar el daño oxidativo y las defensas antioxidantes de los animales viejos (tratados y sin tratar con IGF-I) se estudiaron los siguientes parámetros, en homogeneizados de cerebro (corteza e hipocampo) y hepáticos: 1) el grado de peroxidación lipídica: Malondialdehído (Clin. Chem., 1995, 41: 1819-1828; 79; Gastroenterology, 1997, 113: 1682-1691); 2) el grado de carboxilación de proteínas (*Protein carboxil content* o PCC) (Clin. Chem., 1995, 41: 1819-1828; 79); y 3) la actividad específica de las principales enzimas antioxidantes (Clin. Chem., 1995, 41: 1819-1828; 79; Gastroenterology, 1997, 113: 1682-1691): superóxido dismutasa (SOD), catalasa y Glutación peroxidasa (GSHPx).

La función mitocondrial fue evaluada por citometría de flujo (EPICS XL, Coulter) tal y como se describe en trabajos previos (Clin. Chem., 1995, 41: 1819-1828; 79; Gastroenterology, 1997, 113: 1682-1691). Se determinó: 1) el Potencial de membrana mitocondrial (PMM), con los diferentes substratos, en presencia del fluorocromo rodamina 123 (Rh123); 2) Síntesis de ATP; 3) Producción de radicales libres intramitocondriales ($H_2CMXRos$).

Las determinaciones hormonales se realizaron por RIA, el estado antioxidante total y las determinaciones analíticas en suero según los métodos colorimétricos previamente descritos (Clin. Chem., 1995, 41: 1819-1828; 79; Gastroenterology, 1997, 113: 1682-1691; J. Physiol. Biochem., 2003, 59: 115-118).

Parámetros estudiados



4. Resultados

El tratamiento con dosis tan bajas como 2 μg por 100 g de pc fue capaz de incrementar significativamente las concentraciones circulantes de IGF-I (en ng/mL, COj=1030 $\pm$ 67.01; V=662 $\pm$ 17.43, $p<0.05$; V+IGF-I=958 $\pm$ 84.91, $p<0.05$ vs COj y V).

Los animales viejos (V) mostraban un aumento significativo de la glucemia, colesterolemia y las concentraciones de triglicéridos (Tabla 1). El tratamiento sustitutivo normalizó la glucemia y redujo los triglicéridos (grupo V+IGF-I). Además el tratamiento incrementó las concentraciones de testosterona libre (en pg/mL, COj=7.35 $\pm$ 2.91; V=4.01 $\pm$ 0.68; 11.86 $\pm$ 3.08, $p<0.05$ vs V).

Por otra parte, la administración de IGF-I normalizó la capacidad total antioxidante en suero que estaba significativamente reducida en los animales viejos con respecto a los controles jóvenes (en mmol/L, COj=0.91 $\pm$ 0.01; V=0.84 $\pm$ 0.01, $p<0.001$; V+IGF-I=0.88 $\pm$ 0.02, $p<0.01$).

El grado de peroxidación lipídica (estimado por las concentraciones de MDA), así como el *Protein Carboxil Content* (PCC) (Figura 1), estaban significativamente elevados, tanto en corteza como en hipocampo, en los animales viejos y el tratamiento fue capaz de normalizarlos.

La actividad específica de la SOD en corteza cerebral estuvo significativamente incrementada en el grupo V, mientras los animales viejos tratados con IGF-I presentaron una actividad similar a los COj (Tabla 2). Esta enzima se suele comportar como un marcador de agresión oxidativa. En homogeneizados de hipocampo también se encontró un resultado similar en la actividad específica de la SOD (Tabla 2), y efectivamente, se pudo establecer una estrecha correlación directa con el MDA, marcador de peroxidación lipídica (Fig. 2).

Por otra parte, la actividad Glutatión peroxidasa se encontró significativamente reducida en los animales viejos y normalizada en los animales de edad avanzada tratados con IGF-I (V+IGF-I) (Tabla 2).

En el hígado se observó un incremento en la peroxidación lipídica que disminuyó sensiblemente con el tratamiento (Fig. 3). Sin embargo, no se observaron diferencias entre los tres grupos experimentales en el PCC (nmol/mg de proteína; COj=3.76 $\pm$ 0.63; V=4.71 $\pm$ 1.17; V+IGF-I=4.73 $\pm$ 1.31). En la actividad específica de enzimas antioxidantes en homogeneizados hepáticos (Tabla 3) cabe destacar la actividad catalana: disminuida significativa en el grupo V y normalizada con el tratamiento (grupo V+IGF) (en KU/mg proteína, COj=2.97 $\pm$ 0.30; V=2.03 $\pm$ 0.23, $p<0.05$ vs COj; V+IGF-I=3.00 $\pm$ 0.44).

En el estudio por citometría de flujo de mitocondrias hepáticas aisladas, mostró una disminución significativa del PMM en las mitocondrias procedentes de animales viejos con respecto a los COj, en todas las condiciones (Fig. 4). Mientras, las mitocondrias de animales V+IGF-I mostraron una evidente mejoría en la función mitocondrial, según este parámetro (Figura 5).

Así mismo, la síntesis de ATP (Figura 6) se encontró reducida en las mitocondrias hepáticas procedentes de animales viejos y alcanzó niveles semejantes a los controles jóvenes en las de animales de 103 semanas tratados con IGF-I a dosis bajas durante un mes. En cuanto a la producción de radicales libres intramitocondriales (Figura 7), se encontró una producción de ROS significativamente elevada en las mitocondrias del grupo V, mientras que existían concentraciones similares a las de los controles jóvenes (COj) en el grupo V+IGF.

REIVINDICACIONES

1. Uso del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) en dosis bajas para la preparación de
5 productos con efectos neuroprotectores, antioxidantes y anabolizantes frente al envejecimiento.

2. Uso del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) en dosis bajas según la reivindicación
anterior en la que dichos productos son medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad
terapéuticamente efectiva de IGF-I.

10 3. Uso del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) en dosis bajas según las reivindicaciones an-
teriores que comprende la administración vía oral, percutánea, subcutánea, intramuscular, intraarticular, o intravenosa.

15 4. Uso del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) en dosis bajas según la reivindicación
anterior que comprende la administración por vía oral a través de alimentos enriquecidos, por ejemplo leche natural,
leche artificial o calostro (*colostrum*).

20 5. Uso del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) en dosis bajas según la reivindicación anterior
en la que el producto comprende, además, un excipiente farmacéuticamente compatible con IGF-I.

Tabla 1.

	COj	V	V+IGF-I
Glucosa (mmol/L)	4.32±0.43	5.68±0.23*	5.26±0.35
Colesterol (mg/dL)	57.4±3.56	128.8±12.26***	128.83±23.52***
Triglicéridos (mg/dL)	123.6±21.39	319.2±65.58*	250.83±63.69*
ALT (U/L)	27.30±1.27	27.80±2.60	35.66±10.24
AST (U/L)	105.10±5.97	90.80±5.72	111.00±24.30
FA (U/L)	201.00±11.26	91.40±4.00***	74.50±5.00*** [#]
Proteínas Totales (g/L)	59.3±0.50	66.40±1.3***	68.00±0.8***

Tabla 2.

		COj	V	V+IGF-I
Catalasa (U/mg prot)	Córtex	24.05±0.86	19.93±1.10**	20.65±2.83
	Hipocampo	9.93±0.47	15.84±2.23**	9.83±1.05 ^{&}
SOD total	Córtex	4.27±0.13	5.61±0.38**	4.70±0.18
	Hipocampo	1.35±0.05	2.07±0.17***	1.41±0.08 ^{&&}
GPX total	Córtex	94.46±2.66	82.17±2.91**	107.18±9.14
	Hipocampo	55.92±2.85	88.13±5.05***	70.16±5.09* ^{&}
GRD (U/mg prot)	Córtex	44.46±1.18	45.48±2.15	41.52±4.18
	Hipocampo	33.01±1.12	44.65±3.26**	33.49±3.18

Tabla 3.

	COj	V	V+IGF-I
SOD (U/mg prot)	12.22±1.89	12.97±2.14	15.74±2.25
GPX (U/mg prot)	1.13±0.09	1.68±0.33	2.15±0.22
Catalasa (KU/mg prot)	2.97±0.30	2.03±0.23*	3.00±0.44

Figura 1.

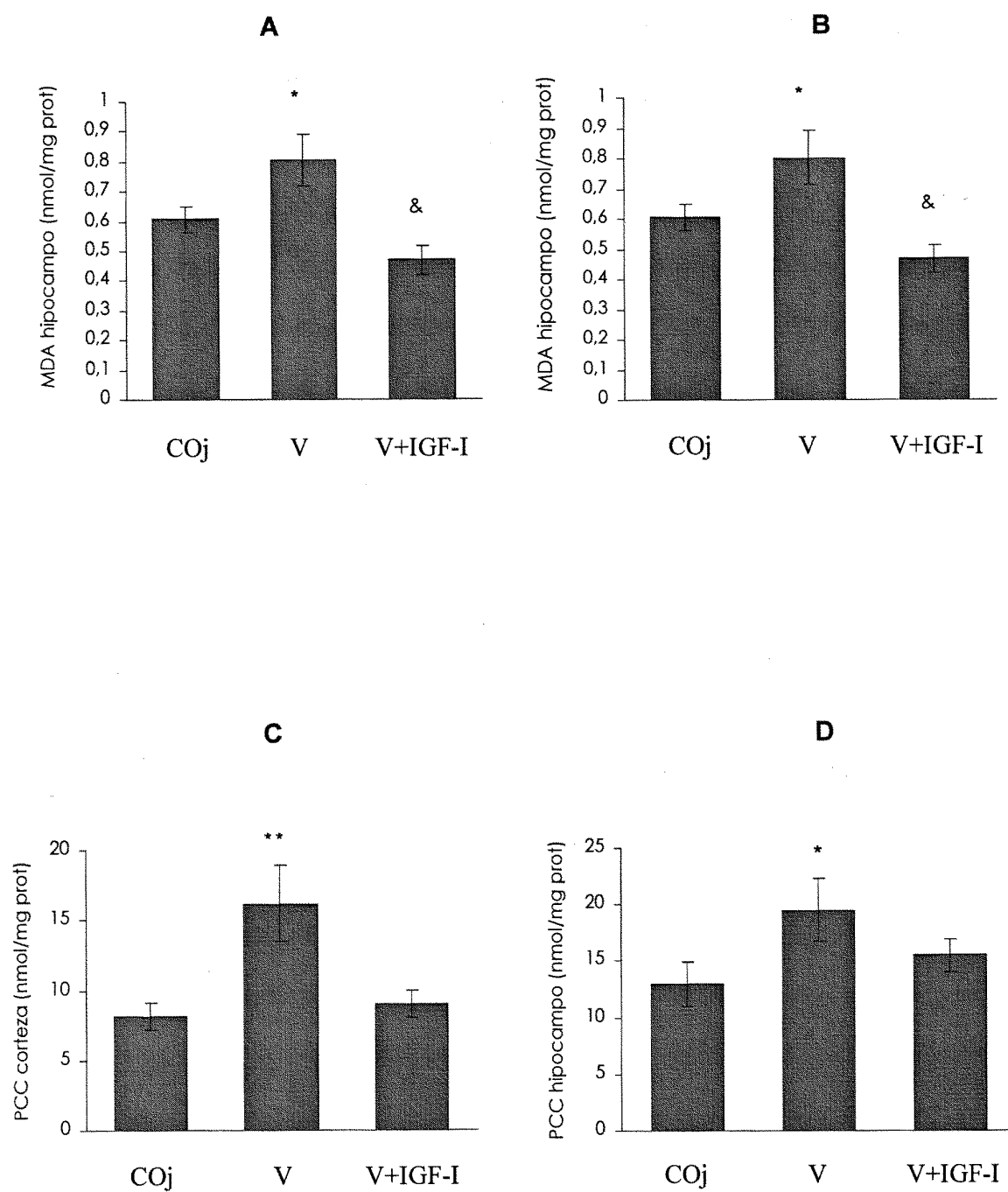


Figura 2.

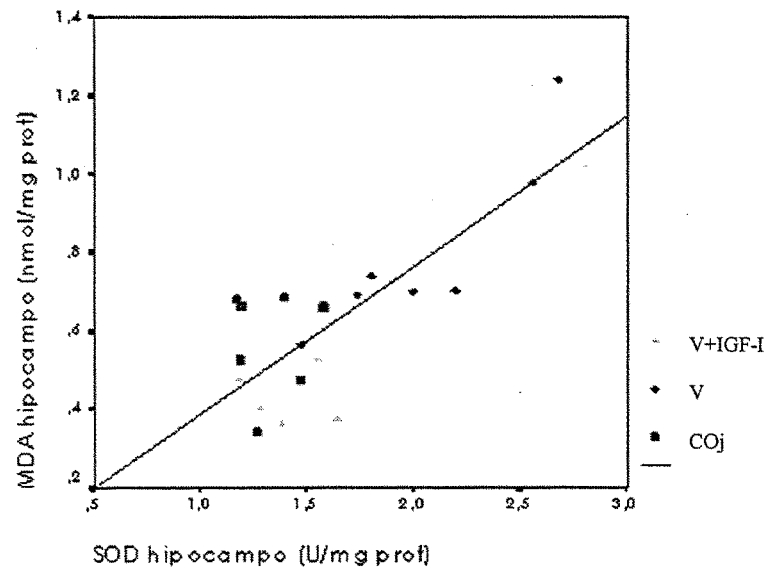


Figura 3.

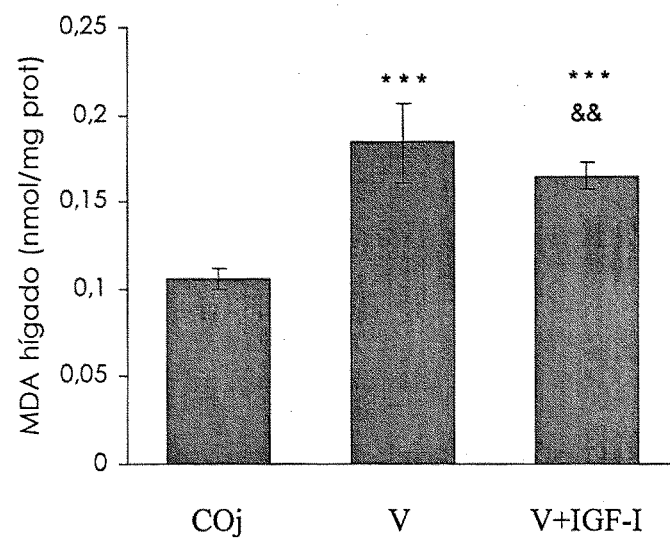


Figura 4.

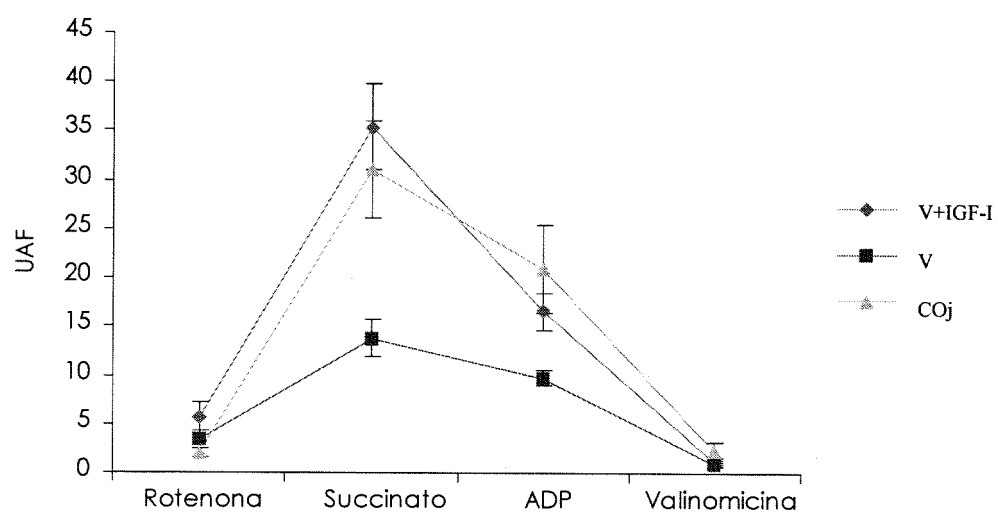


Figura 5.

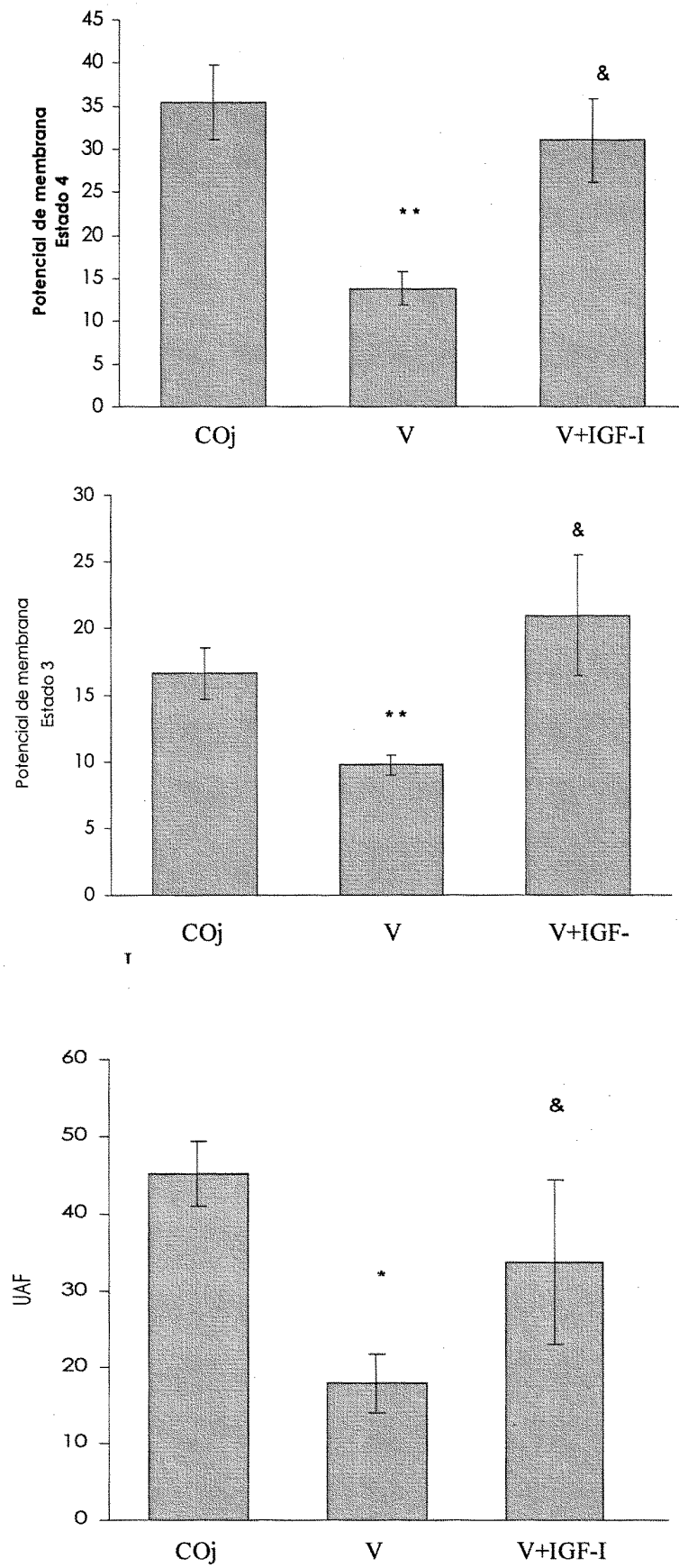


Figura 6.

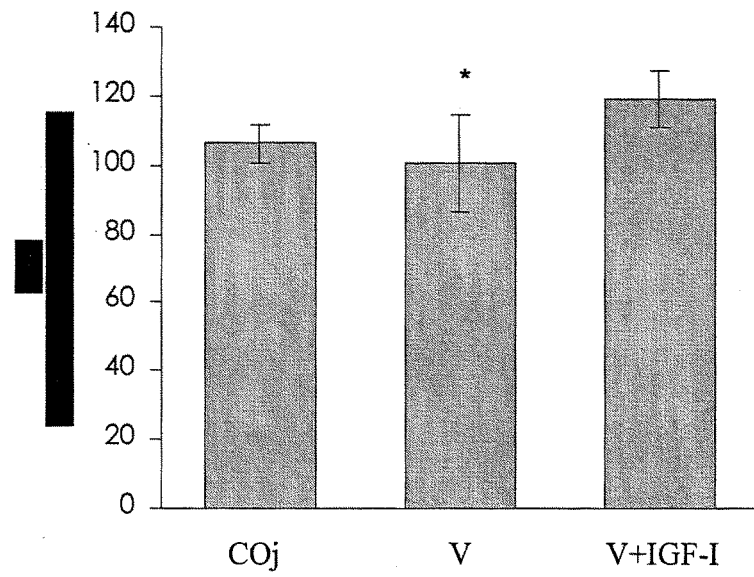
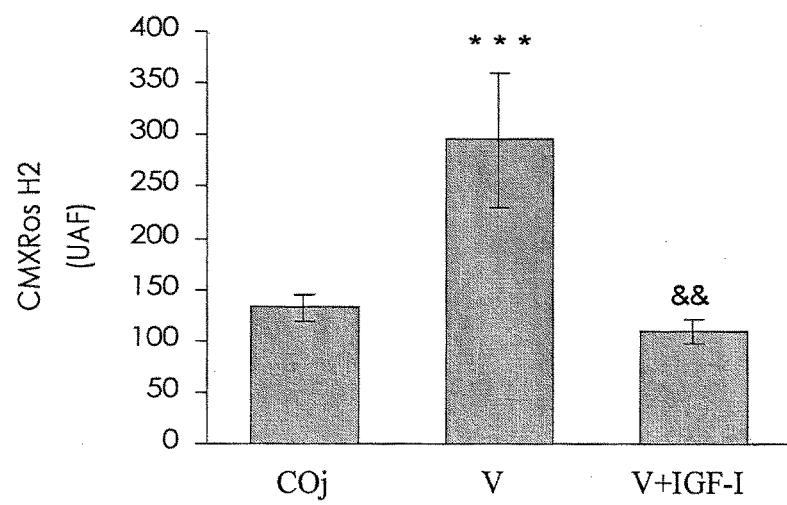


Figura 7.





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 325 432

⑫ Nº de solicitud: 200502798

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 13.01.2006

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	CARTER, W.J. "Effect of anabolic hormones and insulin-like growth factor-I on muscle mass and strength in elderly persons". CLINICS IN GERIATRIC MEDICINE. 01.11.1995; Vol. 11, nº. 4, páginas 735-748; todo el documento, especialmente páginas 740-742.	1-5
X	SONNTAG, W.E. et al. "The effects of growth hormone and IGF-I deficiency on cerebrovascular and brain ageing". JOURNAL OF ANATOMY. 01.11.2000. Vol 197, Pt 4, páginas 575-585; todo el documento.	1-5
X	GARCÍA-FERNÁNDEZ, M. et al. "Antioxidant effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in rats with advanced liver cirrhosis". BMC GASTROENTEROLOGY. 03.03.2005. Vol 5:7, todo el documento.	1-5
X	WO 0137855 A2 (CHIRON CORPORATION) 31.05.2001, página 9, líneas 14-27.	1-5
X	WO 9637216 A1 (GENENTECH, INC.) 28.11.1996, página 7, líneas 5-9; ejemplo II.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

04.06.2007

Examinador

M. Novoa Sanjurjo

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 38/30 (2006.01)

A61P 21/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)