



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 703**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01956170 .3**

86 Fecha de presentación : **27.07.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1313488**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

54 Título: **Composiciones y métodos para mejorar la función cardiovascular.**

30 Prioridad: **28.07.2000 US 221526 P**  
**03.10.2000 US 677639**  
**29.06.2001 US 302200 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2007**

73 Titular/es: **Bioenergy Inc.**  
**13840 Johnson Street, Northeast**  
**Ham Lake, Minnesota 55304, US**

72 Inventor/es: **Butler, Terri, L.;**  
**St. Cyr, John y**  
**Johnson, Clarence, A.**

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 275 703 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

Composiciones y métodos para mejorar la función cardiovascular.

5 **Antecedentes de la invención**

Las terapias nutricionales se aplican comúnmente a personas enfermas para aumentar su capacidad física y recuperación de tensiones debidas a enfermedades. Muchas veces las recomendaciones simplemente incluyen consejos dietéticos con respecto a la distribución de hidratos de carbono, proteínas y grasas en la dieta global. Un enfoque más avanzado es recomendar el complemento de nutrientes principales que ayudarán a sanar y mejorar el estado físico del individuo. Las formulaciones nutricionales de este tipo pueden denominarse “complementos dietéticos”, “alimentos funcionales” o “productos dietéticos medicinales”. Para formular un complemento dietético eficaz o un producto dietético medicinal o alimento funcional, es fundamental una comprensión de las bases científicas sobre las que se basan los componentes principales. Una vez que se hace una recomendación de sólida base para la modificación dietética, puede tener una influencia poderosa sobre la velocidad de recuperación en el individuo que tienen mala salud.

A menudo, las personas que se consideran en buen estado de salud con una buena situación nutricional están en realidad un tanto por debajo de los óptimos en ambos parámetros, que los hace caer en el riesgo de desarrollar tales enfermedades. Complementos dietéticos, productos dietéticos medicinales o alimentos funcionales desarrollados para mejorar la función cardiovascular pueden beneficiar también a tales personas como protectores del corazón.

En el área de aporte complementario recomendado bajo control médico, las dietas artificiales han desempeñado un papel principal durante muchos años. En poscirugía, el tubo digestivo de un paciente normalmente no puede digerir de manera apropiada alimento durante varios días. En tales casos es fundamental la nutrición parenteral, en la que se le administra al paciente glucosa o una mezcla, formulada con cuidado, de sales, hidratos de carbono, aminoácidos, ácidos grasos y vitaminas. Incluso después de retirar al paciente la nutrición parenteral, puede establecerse alimentación por sonda nasogástrica con una composición similar por vía oral o por medio de un tubo de alimentación, o puede añadirse a su dieta un complemento entérico de productos dietéticos medicinales para optimizar los tipos y las cantidades de nutrientes que el paciente requiere y recibe.

La necesidad más apremiante para mejorar los regímenes de prevención, rehabilitación y mantenimiento se encuentra en el área de enfermedad cardiovascular, que es el primer motivo de muerte en todo el mundo. Se ha pronosticado que una de cada cinco personas en los Estados Unidos tiene una enfermedad cardiovascular. Dentro de este campo, el infarto de miocardio representa más de medio millón de muertes al año. Además, los supervivientes se enfrentan a un nivel de morbilidad y una incapacidad posterior que afecta a su estado médico, social, y de igual importancia, económico. Por tanto, sobrevivir al episodio grave inicial de un infarto de miocardio deja a los pacientes con una variedad de retos. Los pacientes de este tipo pueden quedar en un estado de función cardiovascular comprometida, tal como enfermedad isquémica crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, o flujo sanguíneo periférico reducido.

La insuficiencia cardíaca congestiva puede tener una aparición más gradual que el infarto de miocardio siguiente. La aterosclerosis puede reducir gradualmente la circulación al corazón o la hipertensión descontrolada puede debilitar el músculo del corazón. Otro estado, cardiomiopatía, puede darse a partir de una variedad de motivos que incluyen isquemia, hipertensión o infección crónica. Cualquiera que sea el motivo, estos tipos de enfermedad cardiovascular pueden presentar un cuadro clínico similar y tener los mismos problemas de tratamiento y mantenimiento que el infarto de miocardio. La insuficiencia venosa periférica está estrechamente relacionada con la enfermedad cardiovascular, ya que el mismo motivo subyacente, aterosclerosis, puede afectar a la circulación a los músculos esqueléticos, cerebro o riñones, interfiriendo en su función. Un complemento nutricional que beneficia a los pacientes con enfermedad cardiovascular también beneficiará a estos pacientes.

A lo largo de los últimos veinte años, la rehabilitación cardíaca ha proporcionado supervivientes con una calidad de vida superior. Los programas de rehabilitación cardíaca han seguido cambiando para satisfacer las necesidades y expectativas de estos individuos aquejados. Un aspecto importante de una rehabilitación exitosa es un aumento gradual programado del entrenamiento de ejercicio con una atención para modificar los factores de riesgo cardíaco existentes. El objetivo final de cualquier programa de rehabilitación cardíaca es la mejora de la capacidad funcional, la atenuación de conciencia de los síntomas producidos por la actividad, la reducción de la incapacidad y la modificación de los factores de riesgo coronario conocidos para la prevención del episodios cardiovasculares posteriores, esto es, proporcionar cardioprotección. Muchos pacientes sienten fuertemente que una buena calidad de vida incluye la capacidad de recobrar su actividad anterior a la enfermedad, si fuera posible.

Mientras que el aporte complementario nutricional general es el modo habitual de terapia como parte de un programa de tratamiento de una enfermedad, un programa nutricional más enfocado puede tener beneficios más específicos y poderosos. Por ejemplo, la glutamina es de utilidad en el tratamiento de enfermedades del hígado debido a su capacidad para aumentar el flujo sanguíneo al hígado (patente de los Estados Unidos número 6.001.878). La glutamina es eficaz también en el mantenimiento del sistema inmunitario. Esto se mostró en un estudio en el que había un nivel inferior de infección en pacientes que se sometieron a trasplante de médula ósea cuando su programa nutricional parenteral se complementó con glutamina (Calder y Yapoob 1999). Otro ejemplo es la taurina, que tiene un efecto

inótropro positivo sobre el corazón y puede usarse como un tratamiento en insuficiencia cardiaca congestiva. En un estudio clínico 4 semanas de aporte complementario de taurina condujeron a una mejora muy significativa en disnea, palpitación, estertores, edema, y clase funcional de la Asociación del Corazón de Nueva York (New York Heart Association) (Azuma *et al* 1983).

5 Se conoce que varias de las vitaminas son beneficiosas para reparar daños en los tejidos y aumentar la rehabilitación. Los pacientes individuales varían en necesidades psicológicas y dietéticas y por tanto en la demanda de aporte complementario. Idealmente, cada paciente podría evaluarse para determinar los complementos que están más por debajo de los óptimos en la dieta o para los que hay una demanda superior al esperado. Sin embargo, es poco práctico ajustar el aporte complementario a cada paciente, y por tanto, un complemento de utilidad contendrá vitaminas  
10 suficientes para proporcionar el consumo diario adecuado para la mayoría de los posibles pacientes.

La mejor terapia para la enfermedad cardiovascular es la prevención. La hipertensión es un motivo frecuente de enfermedad cardiovascular. La hipertensión persistente va acompañada de hipertrofia ventricular izquierda y rigidez  
15 de miocardio. Estos factores dan como resultado disfunción diastólica ventricular izquierda. Muchos fármacos se comercializan para reducir la tensión arterial, y la filosofía actual propone que se prefiere la terapia combinada a la terapia con un solo fármaco. Se desea un complemento nutricional que provoque una reducción en la tensión arterial.

Por tanto, queda la necesidad de seleccionar la mejor elección de nutrientes y el equilibrio de tales nutrientes de tal modo que beneficiarán a la mayoría de los pacientes, tanto para la recuperación de una enfermedad cardiovascular como para la prevención de la aparición o recurrencia de una enfermedad cardiovascular.

### Sumario de la invención

25 En un aspecto, la invención se refiere al uso de D-ribosa en la fabricación de un medicamento para administrarse como una dosificación unitaria de 2-8 g de ribosa dos o tres veces al día para el tratamiento de arteriopatía coronaria e insuficiencia cardiaca congestiva a un nivel de mantenimiento sin dolor abdominal y diarrea.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición para mejorar la función cardiovascular de un paciente,  
30 que comprende una dosis unitaria de 2-8 g de D-ribosa en combinación con un vasodilatador.

El método más preferido es la administración de una dosificación unitaria de cinco gramos de ribosa administrados tres veces al día. La dosificación unitaria puede disolverse en una cantidad de agua adecuada o puede ingerirse como un polvo.

35 Se proporcionan composiciones que comprenden un vasodilatador y ribosa. La ribosa es una dosificación unitaria de 2-8 g, se administra con una cantidad eficaz de vasodilatador. Una dosificación de ribosa más preferida es cinco gramos. El vasodilatador puede ser L-arginina, nitroglicerina, nitratos, nitritos, papaverina, isoproterenol, nilidrina, isoxsuprina, nitroprusida, adenosina, xantina, alcohol etílico, dipiramida, hidrazalina, minoxidil, diazóxido o análogos de los anteriores. Un vasodilatador más preferido es L-argina. Los componentes pueden mezclarse en un polvo para su administración simultánea. Cuando el vasodilatador es nitroglicerina, un nitrato o un nitrito, la ribosa se administra preferiblemente por vía oral, aproximadamente quince minutos antes de administrarse el vasodilatador por vía bucal, vía sublingual o vía transdérmica. Esta composición se administra desde una hasta cuatro veces diarias.

45 Se proporcionan composiciones que comprenden ribosa, un vasodilatador y vitaminas. La ribosa puede administrarse en una dosificación unitaria de 2-8 g junto con un vasodilatador y una o más de las vitaminas C, B6, B12 y/o ácido fólico. Lo más conveniente es preparar ribosa, un vasodilatador y vitaminas como un polvo triturado.

Una dosificación unitaria más preferida de ribosa para administrarse con vitaminas es cinco gramos de ribosa. Una composición más preferida comprende ribosa, L-argina, y/o ácido fólico.

Puede añadirse glutamina a cada una de las composiciones anteriores. Puede añadirse dextrosa a cada una de las composiciones anteriores en la misma cantidad que ribosa, si se desea eliminar una posible hipoglucemia. Puede añadirse L-carnitina a cada una de las composiciones anteriores. Puede añadirse taurina a cada una de las composiciones anteriores. Puede añadirse creatina a cada una de las composiciones anteriores. Puede añadirse piruvato a cada una de las composiciones anteriores. Puede añadirse coenzima Q a cada una de las composiciones anteriores.

60 Se proporciona una composición más preferida que comprende ribosa, L-arginina, glutamina, ácido fólico, glucosa, vitaminas B12, B6 y C. Ornitina, citrulina u otros vasodilatadores administrados por vía oral pueden añadirse en lugar de o además de L-arginina. Puede añadirse a las composiciones anteriores una cualquiera de una combinación de L-carnitina, taurina, creatina, piruvato.

Cualquiera de las composiciones de esta invención se disuelve preferiblemente en aproximadamente ocho onzas de agua y se ingieren como una disolución. Pueden añadirse aromatizantes y otros aditivos para hacer la disolución más agradable. En cada una de las composiciones de esta invención, se administra D-ribosa en una dosificación unitaria de 2-8 g dos o tres veces al día. Los otros componentes pueden variar de acuerdo con el aporte diario recomendado.

**Descripción detallada de la invención**

La invención puede emplear composiciones que incluyen D-ribosa, sola y en combinación con un vasodilatador. También se proporcionan nutrientes que mejoran la función cardiovascular, que sanan, o tienen otras características saludables. Aquellos nutrientes seleccionados tendrán efectos sobre rutas metabólicas o funciones fisiológicas diferentes de las de la ribosa y por tanto tendrán un aumento del beneficio por encima del beneficio básico de la ribosa sola. La mejora de la función cardiovascular da como resultado, de manera inherente, una mejora de una capacidad física del paciente y por consiguiente aumenta la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, en la presente invención, cuando se usa el término “función cardiovascular”, se entiende que incluye mejora de la capacidad física y aumento de la calidad de vida. Los nutrientes que se usan en esta invención en combinación con D-ribosa incluyen, pero no se limitan a los que pueden aumentar la vasodilatación dependiente del endotelio actuando sobre la liberación de óxido nítrico incluyendo el ácido ascórbico, L-arginina, ornitina, citrulina, glutamina, ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12. También se incluyen otros compuestos que aumentan la energía tales como L-carnitina, piruvato, taurina y coenzima Q10.

La D-ribosa (en otros casos denominada como ribosa) es un azúcar natural de 5 carbonos que se encuentra en cada célula del organismo. Forma parte de la columna vertebral de los materiales genéticos ácido ribonucleico y ácido desoxirribonucleico así como parte de la estructura básica de la principal molécula transportadora de energía del organismo, adenosin trifosfato (ATP).

Durante una enfermedad o esfuerzo, las fuentes de energía del organismo llegan a agotarse. En particular, los niveles intracelulares de ATP pueden disminuir de manera significativa. Debido a que células y órganos necesitan la energía adecuada para mantener su integridad y función, es fundamental que se reponga la fuente de ATP poco después de consumirse. Esto es posible a corto plazo en presencia de oxígeno mediante las rutas metabólicas respiratorias. Sin embargo, cuando la fuente de oxígeno es inadecuada debido a una disminución de la circulación, incluso temporalmente, se ve afectado el metabolismo de la energía y las moléculas de ATP no se regeneran suficientemente rápido para satisfacer las demandas de energía del organismo.

Por ejemplo, cuando el miocardio llega a agotar su oxígeno debido a isquemia (flujo sanguíneo limitado al corazón) que resulta de arterias estenóticas y/u ocluidas, ataque al corazón, cirugía cardíaca, trasplante de corazón u otra cirugía que requiera anestesia general, los niveles de ATP del miocardio caerán de manera espectacular y puede tardar hasta 10 días en recuperarse (Ward *et al* 1984). En condiciones de tal disminución energética, se compromete la función miocárdica y aumenta el riesgo de pérdida permanente de tejido miocárdico.

Debido a su capacidad para aumentar la recuperación y síntesis de ATP la ribosa puede aumentar la capacidad de ejercicio tanto en personas enfermas como en personas sanas. Un estudio encontró que dosis altas de ribosa administradas por vía oral aumentaban el rendimiento en la cinta sin fin de pacientes de angina de pecho (Pliml *et al* 1992). Otro estudio encontró que en atletas en bicicletas estáticas, la potencia de salida era mayor en el grupo que estaba tomando ribosa complementaria (patente de los Estados Unidos número 6.159.942).

La ribosa es el componente principal en las composiciones descritas en esta invención. Pueden incluirse otros potenciadores de energía que aumentan el efecto de la ribosa. Nutrientes que actúan mediante otros mecanismos pueden ser potenciadores de energía que optimizarían la composición nutricional. Por ejemplo, aumentar un diámetro del vaso permitiría a la sangre alcanzar el tejido muscular alejado y por tanto transportar ribosa y nutrientes a ese tejido. La potenciación de otras funciones fisiológicas además de la energía compondría el efecto de la composición nutricional.

El óxido nítrico (NO) es uno de los inductores fundamentales de la vasodilatación y se genera en muchos de los tejidos del organismo. Puede difundirse rápidamente atravesando membranas, por tanto actuar sobre elementos que están a cierta distancia del sitio de producción. El NO se sintetiza a partir de L-arginina (también denominada como arginina) mediante la acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), que conduce a la producción de L-citrulina. Luego se resintetiza L-citrulina para dar L-arginina mediante la argininosuccinato sintasa y argininosuccinasa. La ornitina puede servir como un precursor de L-arginina. Muchos procesos fisiológicos están regulados por el NO, incluyendo el tono vasodilatador endotelial, que es fundamental para la regulación de la tensión arterial, formación o memoria actuando como un neurotransmisor, regulación de diversas funciones del aparato digestivo, respiratorio y genitourinario logrando algunas formas de vasodilatación neurógena, y contribución a y la regulación de la contractilidad cardíaca.

Además, está aumentando rápidamente el número de procesos fisiológicos en los que el NO se ha implicado. Más allá de lo mencionado anteriormente, el NO puede verse envuelto también en la regulación de la función muscular modulando la absorción de glucosa, el metabolismo de oxígeno mitocondrial, el riego sanguíneo a los músculos y la contractilidad. En la mayoría de los casos, el NO muscular puede considerarse como un regulador positivo de la función muscular, ya que se ha mostrado de manera experimental que promueve el transporte de glucosa y presumiblemente que aumenta el riego sanguíneo a los músculos a través de sus aptitudes vasodilatadoras. Tidball *et al.* (1998) encontraron que la actividad mecánica del músculo puede influir en la producción de NO por el músculo a corto plazo, regulando la actividad del NO y a largo plazo regulando la expresión de NO. A partir de este estudio se concluyó que el NO desempeña un papel importante en aumentar el transporte de glucosa y en contribuir a la vasodilatación de vasos que riegan el músculo.

## ES 2 275 703 T3

Varios nutrientes tienen una influencia positiva en la producción de NO. Los que se describen aquí son relevantes para la composición inventada e incluyen ácido ascórbico, L-arginina, ornitina, glutamina y ácido fólico.

5 El ácido ascórbico, también conocido como vitamina C, es una vitamina soluble en agua que es un nutriente esencial. Desempeña un papel en la desintoxicación de radicales libres potencialmente perjudiciales, y puede ser el antioxidante más importante en el medio acuoso extracelular del organismo (Kanter, *et al.*, 1995). Los aumentos en el consumo de oxígeno, la temperatura corporal, y los niveles de catecolamina junto con ejercicio y la inflamación de la fase aguda pueden conducir al aumento de radicales libres. La vitamina C puede aliviar este estrés oxidativo mediante su capacidad para desactivar oxígeno en estado singlete y el anión superóxido así como para estabilizar el radical hidroxilo.

10 Debido a su efecto como antioxidante, la vitamina C puede inhibir la aterogénesis y mejorar la función cardiovascular mediante dos mecanismos: 1) inhibición de la oxidación de LDL a través de una acción de un antioxidante específico de LDL, y 2) antioxidantes presentes en células de las paredes de las venas disminuyen la producción celular y liberan óxido nítrico derivado del endotelio. El mecanismo más probable de ácido ascórbico es o bien su aumento para la disponibilidad de tetrahidrobiopterina (un cofactor para reacciones de óxido nítrico sintasa) o su aumento de afinidad de tetrahidrobiopterina con óxido nítrico sintasa derivada del endotelio.

15 Se ha mostrado que el ácido ascórbico aumenta la vasodilatación derivada del endotelio perjudicial en pacientes con aterosclerosis. El óxido nítrico tiene varias actividades vasoprotectoras, tales como la relajación del músculo liso, inhibición de la actividad de plaquetas, y regulación de la permeabilidad y adhesividad de célula endotelial. Una falta de óxido nítrico puede realmente promover el desarrollo de aterosclerosis. La saturación de tejido con ácido ascórbico proporciona las condiciones óptimas para la síntesis adecuada de óxido nítrico en células endoteliales. Las disminuciones de ácido ascórbico pueden conducir al o exacerbar el desarrollo de disfunción endotelial. Un ensayo clínico mostró que complementos dietéticos de ácido ascórbico prevenían el desarrollo de tolerancia al nitrato, por tanto que mantenían la capacidad del endotelio para vasodilatar (Watanabe *et al* 1998).

20 Se cree que los niveles en plasma de ácido ascórbico están inversamente relacionados con la mortalidad por arteriopatía coronaria. La aplicación aguda de ácido ascórbico aumenta la vasodilatación dependiente del endotelio en pacientes con arteriopatías coronarias con diabetes, hipertensión hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, o insuficiencia cardíaca crónica, y en fumadores (Frei, 1999; Heller 1999).

25 Mientras que la cantidad diaria recomendada (CDR) de vitamina C es de sólo 60 mg al día, muchos de los estudios anteriores han mostrado que pueden ser beneficiosas dosis diarias considerablemente superiores de vitamina C. La última prueba sugiere que los pacientes de corazón se beneficiarían con desde 500 hasta 1000 mg al día.

30 La L-arginina (arginina) es un aminoácido complejo que se encuentra con frecuencia en el sitio activo (o catalítico) en proteínas y enzimas debido a su cadena lateral que contiene amina. Se incorpora en proteínas aproximadamente al 4,7% por mol cuando se compara con los otros aminoácidos. Es un aminoácido no esencial en adultos, pero es esencial en niños. Fuentes naturales de arginina incluyen arroz integral, frutos secos, palomitas de maíz, uvas pasas, y productos de trigo integral.

35 Como un precursor de la producción de óxido nítrico, la arginina es importante para muchos procesos fisiológicos críticos incluyendo la vasodilatación endotelial. En un ensayo clínico, de 5,6 a 12,6 g/día de arginina complementaria tuvieron beneficios para pacientes con insuficiencia cardíaca, incluyendo aumento del flujo sanguíneo, aumento de distancias en un prueba de andar (walk test) de 6 minutos, y mejor distensibilidad arterial (Rector *et al* 1996). Otros han usado arginina como un tratamiento para trastornos de resistencia vascular elevada tales como hipertensión, angina de pecho, isquemia cerebral y asma (patente de los Estados Unidos número 5.217.997). Por ejemplo, un estudio encontró que el tratamiento con arginina oral, 6 g/día durante 3 días, mejoraba la capacidad de ejercicio en pacientes con angina de pecho (Ceremuzynski *et al* 1997).

40 La glutamina puede ser un precursor para la arginina y por tanto aumentar los efectos de la arginina. Además, la glutamina actúa para mejorar el sistema inmunitario tras el ejercicio y en práctica clínica, mientras que se ha mostrado que la taurina también tiene un beneficio.

45 Se ha mostrado que la L-carnitina aumenta la capacidad de ejercicio tanto en atletas como en pacientes con angina de pecho, presumiblemente incrementando la disponibilidad de ácidos grasos para el metabolismo oxidativo. El piruvato y la creatina se usan también comúnmente como complementos para la mejora atlética.

50 El ácido fólico (o folato) es de vital importancia para la división celular y homeostasis debido al papel fundamental de coenzimas de folato en la síntesis de ácido nucleico, regeneración de metionina (a partir de la remetilación de la homocisteína), y en el transporte, oxidación y reducción de unidades de un carbono requeridos para el metabolismo normal y su regulación. Se cree que la deficiencia de folato es una de las hipovitaminosis más comunes. La disminución de niveles de folato en plasma se ha relacionado con el aumento de niveles de homocisteína en plasma, que se ha sabido que es un factor causante de enfermedad vascular. Browner *et al.* (1999) encontraron una disminución significativa de los niveles de homocisteína en plasma y un aumento significativo de los niveles de folato en plasma y en glóbulos rojos complementando la dieta con o bien 500 pg/d o bien 250 pg/d. Los niveles de homocisteína en plasma se redujeron en un 22% con la dosis de 500 pg/d y en un 11% con la dosis de 250 pg/d. Se ha mostrado que el aporte complementario

con ácido fólico en combinación con vitaminas B6 y B12 es más eficaz disminuyendo los niveles de homocisteína que complementando con ácido fólico solo (Mansoor *et al* 1999). Mansoor mostró que el aporte complementario de 300 µg/d en individuos sanos durante 5 semanas reducía los niveles de homocisteína en plasma un 20%, mientras que 300 µg/d más 120 mg/día de vitamina B6 reducía la homocisteína en plasma en un 32%. De la misma manera, se ha mostrado que la vitamina B12 aumenta el efecto del folato.

Normalmente, se considera que una dieta saludable proporciona cantidades suficientes de estos elementos nutritivos. Es común el aporte complementario con multivitaminas preparadas. Sin embargo, los pacientes que requieren una mejora de la función cardiovascular o función vascular periférica, a menudo no pueden o no están dispuestos a preparar o elegir una dieta que satisfará el aumento de sus demandas de estos elementos nutritivos, ni tampoco los complementos usuales proporcionan niveles suficientes para este grupo de pacientes. Por tanto, es de mayor beneficio añadir al menos estas vitaminas a las composiciones de esta invención.

Se proporcionan los siguientes ejemplos solamente con fines ilustrativos y no limitan el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

#### Ejemplo 1

Pliml (1992) ha informado previamente que 60 gramos de D-ribosa diariamente en cuatro dosis de 15 gramos tomadas durante tres días beneficiaba a pacientes de enfermedad cardiovascular. Esta dosificación de ribosa puede provocar hipoglucemia con sudor, náusea y mareo concomitante. Los pacientes frecuentemente sufren dolor abdominal y diarrea similares a los que sufren individuos con intolerancia a la lactosa que ingieren leche. Debido a estos efectos secundarios desagradables, los pacientes serán reacios a seguir con ribosa a un nivel de mantenimiento. Por tanto, se realizó un estudio para seleccionar una dosis inferior y más segura de ribosa que es eficaz en aumentar la función cardiovascular y la función vascular periférica y que puede tomarse a largo plazo para mantenimiento y cardioprotección.

#### A. Selección del paciente y protocolo

Se inició un estudio clínico doble ciego, aleatorizado, cruzado, para determinar si los pacientes de enfermedad cardiovascular podían encontrar un beneficio de la ribosa a dosis inferiores y más seguras. Se seleccionaron para el estudio pacientes con arteriopatía coronaria crónica con angina de pecho estable e insuficiencia cardíaca crónica, de clase II y III (Clasificación de Nueva York, NYHA). Todos los pacientes tenían una historia y casos que seguían produciéndose de angina de pecho. Todos excepto dos pacientes tenían una historia previa de infarto de miocardio, teniendo un tercio dos o más infartos previos. El treinta y uno por ciento de los pacientes tenían una historia previa de intervención quirúrgica, o bien derivación aortocoronaria (CABG, (coronary artery bypass graft)) o angioplastia. Se trató a todos los pacientes con nitratos, molsidain y betabloqueantes. Se trataron también tres pacientes con diltiazem y tres adicionales con trapidil. No se alteraron las medicaciones durante el estudio. Los criterios de exclusión incluían pacientes < 18 años de edad, aquellos con enfermedad grave concurrente (insuficiencia renal, diabetes mellitus, neoplasia), indicio de hipertiroidismo e incapacidad de seguir el protocolo.

El estudio consistió en dos periodos de tratamiento, tres semanas de duración. Inicialmente, se administró o bien ribosa o bien placebo (dextrosa) tres veces al día con las comidas. Se disolvieron cinco gramos de o bien ribosa o bien placebo en aproximadamente ocho onzas de fluido poco antes de su administración. Tras el periodo de tratamiento inicial, no se dio a los pacientes ni tratamiento de ribosa ni de placebo durante una semana como periodo de reposo farmacológico. Luego se dio a los pacientes el tratamiento alternativo durante tres semanas para la etapa de cruce del estudio.

Los parámetros objetivos medidos de función sistólica y diastólica se evaluaron con ecocardiografía transtorácica. Se evaluaron subjetivamente la calidad de vida usando el formulario SF36, y la función física (tolerancia al ejercicio). Se evaluaron todos los parámetros anteriores en pre y postratamiento en ambas ramas del estudio.

#### B. Estudios ecocardiográficos

Cada evaluación ecocardiográfica se realizó por el mismo personal clínico y dos cardiólogos analizaron a ciegas los datos acumulados, con un consenso que estableció un resultado final. Se llevaron a cabo todos los estudios con equipamiento comercialmente disponible (Sistema V, GE, Noruega). Para permitir un análisis cuantitativo autónomo de los datos ecocardiográficos, se grabaron los estudios en una cinta de vídeo con circuitos de cine (cine-loop) seleccionados y un espectro de velocidad transferido digitalmente a un ordenador Macintosh G4 (ordenadores Apple, CA) para su posterior análisis. Se usó el programa informático proporcionado por el fabricante (Echopac®, GE, Noruega) para la evaluación de los datos.

Se realizó transtorácicamente cada evaluación ecocardiográfica y se utilizó un transductor armónico de 1,7/3,4 MHz con el paciente examinado en la posición decubito lateral izquierdo. Se grabó continuamente un electrocardiograma de una derivación durante la evaluación ecocardiográfica. Se midió la dimensión auricular izquierda con modo M al final de la sístole en la vista a lo largo del eje parasternal y se determinó la fracción de expulsión ventricular izquierda según las recomendaciones de la Sociedad Norte Americana de Ecocardiografía (North American Society of Echocardiography). Además, se determinó el volumen auricular izquierdo usando la fórmula de Simpson en la vista

## ES 2 275 703 T3

de las 4 cámaras. Se grabaron las velocidades de flujo de entrada transmital con Doppler a partir de la vista apical de las cuatro cámaras con el volumen de muestra situado entre las puntas de los tejidos mitrales durante respiración tranquila.

5 Los parámetros derivados de los espectros de velocidad transmitral fueron: velocidad máxima de las ondas tempranas (E) y de llenado auricular (A), las integrales correspondientes velocidad tiempo ( $VTI_E$  y  $VTI_A$ ) y el porcentaje de la contribución auricular al llenado ventricular izquierdo. Se midió también la pendiente de desaceleración de la onda E. Se determinó el porcentaje de la contribución auricular al llenado ventricular izquierdo total dividiendo la  $VTI_A$  entre la integral total velocidad tiempo diastólica. Se promediaron los resultados de cinco ciclos cardiacos consecutivos  
10 en cada paciente para obtener un valor justificado.

### C. Calidad de vida y rendimiento de la función física

15 Se evaluó la calidad de vida en cada paciente usando el formulario SF 36. Se realizaron estas evaluaciones en las referencias y a la finalización de la administración del complemento en cada rama del estudio.

20 Se realizaron las pruebas de bicicleta semi reclinable usando un dispositivo ergométrico (Blitz, Alemania) de manera normalizada con un aumento con incrementos en la carga de trabajo (25 vatios cada dos minutos). Todas las pruebas implicaban un rendimiento de ejercicio máximo limitado por los síntomas con al menos un ejercicio lo que indujo el 80-85% de la frecuencia cardiaca máxima relacionada con la edad, incluso aunque la mayoría de los pacientes estaban bajo medicación de b-bloqueantes. Se obtuvieron tensiones arteriales extremas superiores a cada dos minutos y también en el ejercicio máximo. Se calculó el producto de la presión velocidad (RPP (Rate pressure product)) utilizando la frecuencia cardiaca de los tiempos de tensión arterial sistólica y se expresó en unidades de RPP.

### 25 D. Análisis estadísticos

Se usó el análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA) para el análisis de cambios consecutivos de parámetros continuos a lo largo y entre las ramas de tratamiento asignadas, aleatorizadas, es decir ribosa vs placebo. Se sometieron comparaciones adicionales a la corrección de Bonferroni. En todos los casos, se consideró un valor de  $p \leq 0,05$  como estadísticamente significativo.  
30

### E. Conclusiones

35 Doce pacientes adultos de insuficiencia cardiaca congestiva se sometieron a una evaluación objetiva y subjetiva, que incluía calidad de vida, funcionamiento físico, velocidad de desaceleración de la onda E, velocidad máxima de las ondas E y A, integral velocidad tiempo tanto de E como de A, porcentaje de contribución auricular al llenado ventricular total, volumen auricular izquierdo, (tabla 1), fracción de expulsión ventricular izquierda, volúmenes ventriculares izquierdos, y volumen sistólico. Todos los pacientes se amoldaron durante todo el estudio y todos completaron ambas ramas del estudio. Los pacientes toleraron ambos complementos sin ningún efecto adverso, incluyendo los episodios sistémicos y pulmonares-cardiovasculares.  
40

TABLA 1

TERAPIA	EDc*	SVI*	EF	Ac#	LVV*s*
Ribosa	193,5 ± 45,9	2,63 ± 0,57	51,0 ± 7,3	45,3 ± 9,2	64,4 ± 24,8
Dextrosa	250 ± 70,2	1,99 ± 0,71	40,9 ± 0,71	39,2 ± 9,7	78,4 ± 27,0

\*(  $p \leq 0,005$ , #  $p < 0,01$  )

55 ECHO reveló una mejora importante en el tiempo de desaceleración de la onda E (Edc en ms), índice de volumen sistólico (SVI (stroke volume index), ml/índice de masa corporal) fracción de expulsión (EF (ejection fraction), %), contribución auricular (Ac (atrial contribution), &), y volumen sistólico ventricular izquierdo (LVVs (left ventricular systolic volume), ml) en la ribosa. El análisis de los parámetros que reflejan la función diastólica reveló hallazgos importantes. La ribosa demostró un tiempo de desaceleración significativo más corto de la onda E, con un volumen auricular izquierdo significativamente menor y una contribución auricular mayor al llenado ventricular izquierdo comparado con pacientes tratados con placebo.  
60

65 Todos los pacientes completaron las pruebas de ejercicio sin ningún efecto adverso. No se cambió el nivel de ejercicio máximo medio alcanzado por ningún tratamiento, comenzando hacia el final del periodo de tratamiento. Por otra parte, se observó una diferencia marcada en la calidad de vida y el funcionamiento físico entre las modalidades. Los pacientes que recibieron ribosa oral demostraron una mejora importante en el resultado global del índice de calidad de vida. Este aumento iba acompañado de una mejora importante de la función física.

## ES 2 275 703 T3

En un plazo relativamente corto, el tratamiento con D-ribosa oral mejoró significativamente la función cardíaca diastólica en pacientes con arteriopatía coronaria grave e insuficiencia cardíaca congestiva. La administración de ribosa dio como resultado una mejora de la calidad de vida. Se espera que estudios a más largo plazo con aporte complementario de ribosa y estudios con pacientes enfermos de manera menos grave muestren una mejora mayor en la función diastólica y sistólica. En ausencia de efectos adversos, se recomienda que los pacientes continúen con un método de mantenimiento de al menos una dosis diaria de ribosa.

### Ejemplo 2

#### 10 *Composiciones de ribosa con otros componentes*

Se ha mostrado en otros estudios que los efectos beneficiosos de ribosa se magnifican en pacientes con mala circulación mediante la administración concomitante de vasodilatadores, que relajan los vasos sanguíneos, permitiendo una mejor circulación y de ahí una mejor accesibilidad de ribosa a los tejidos. Puede observarse en el ejemplo 1, que estos pacientes enfermos de manera grave están tomando al menos un vasodilatador. Los nitratos, especialmente la nitroglicerina, son los más comúnmente usados debido a su aparición rápida de acción. Los pacientes que padecen angina de pecho se autoadministran nitratos por vía bucal, vía sublingual o vía transdérmica, ya que los nitratos administrados por vía oral se absorben rápidamente al pasar a través del hígado. Incluso cuando se administran de esta manera, los nitratos tienen una semivida muy corta en el organismo. Los nitratos no son una terapia agradable, a menudo provocan fuertes cefaleas. Es beneficioso administrar un vasodilatador con ribosa para mejorar la circulación, haciendo de ese modo la ribosa más disponible a los tejidos. La ribosa se administra más convenientemente por vía oral. Por tanto, para obtener los máximos beneficios en pacientes en los que no puede administrarse el vasodilatador por vía oral, se aconseja ingerir ribosa aproximadamente quince minutos antes de la administración del vasodilatador. Esta inconveniencia menor puede eliminarse si el vasodilatador seleccionado puede administrarse por vía oral. Por tanto, las composiciones a continuación incorporan L-arginina o sus equivalentes como vasodilatador. Otros vasodilatadores útiles administrados por vía oral incluyen L-arginina, nitroglicerina, nitratos, nitritos, papaverina, isoproterenol, nifedrina, isoxsuprina, nitroprusida, adenosina, xantina, alcohol etílico, dipiramide, hidrazalina, minoxidil, diazóxido o análogos de los anteriores.

Los pacientes pueden también tener circulación por debajo de la óptima o estar en un estado nutricional por debajo del óptimo. Por consiguiente, las composiciones siguientes se han preparado para proporcionar beneficio adicional a los pacientes de corazón, especialmente a los pacientes sometidos a rehabilitación, y a pacientes que necesitan cardioprotección.

Las siguientes composiciones han de tomarse de una a cuatro veces al día.

#### *Composición A*

	Dosis preferida	Intervalo aceptable
D-ribosa	5 g	1 - 20 g
L-arginina	2 g	0* - 8 g

\* la arginina puede sustituirse por citrulina u ornitina u otros vasodilatadores administrados por vía oral

#### *Composición B*

	Dosis preferida	Intervalo aceptable
D-ribosa	5 g	1 - 20 g
Glucosa	5 g	0 - 20 g (hasta igual cantidad de ribosa)
L-arginina	2 g	0* - 8 g
Glutamina	500 mg	40 - 1000 mg
Vitamina C	500 mg	100 - 1000 mg
Ácido fólico	0,2 mg	0,1 - 1,0 mg
Vitamina B12	0,25 mg	0,1 - 1,0 mg
Vitamina B6	6 mg	1 - 50 mg

\* la arginina puede sustituirse por citrulina u ornitina u otros vasodilatadores administrados por vía oral

Se trituran los componentes como un polvo seco. Puede disolverse el polvo convenientemente en cualquier excipiente, preferiblemente uno que comprenda un aromatizante y color agradables. Muchos pacientes preferirán una composición más dulce. Pueden añadirse fácilmente para dar sabor edulcorantes tales como sacarosa o sirope de maíz

## ES 2 275 703 T3

o similares. Puede ser lo más conveniente preparar una disolución líquida concentrada para que el paciente la diluya con agua u otro líquido.

### Ejemplo 4

5

#### *Componentes útiles adicionales*

10 Cualquiera de las composiciones anteriores, o ribosa sola, pueden complementarse con uno o cualquier combinación de L-carnitina, taurina, creatina, coenzima Q10, y/o piruvato. El aporte complementario con cualquiera o todos estos compuestos mejorará de manera incrementada la función cardiovascular o periférica vascular y proporcionará cardioprotección contra la aparición o recurrencia de angiopatía o enfermedad cardiovascular.

### Ejemplo 5

15 Se concibió el siguiente estudio para comprobar los beneficios de las adiciones al tratamiento básico de ribosa.

Se seleccionarán los pacientes que se recuperan de un infarto de miocardio reciente según estos criterios de admisión:

- 20 • Adulto (hombre/mujer)  $\geq 21$  años de edad.
- Inscrito en un programa de rehabilitación cardíaca  $\geq$  ocho semanas o bajo supervisión médica.
- 25 • Los pacientes con fracción de expulsión  $\leq 30\%$  o insuficiencia cardíaca de clase IV serán excluidos.
- Sin neumopatía obstructiva crónica sintomática.
- Sin angiopatía periférica sintomática.
- 30 • Sin tensión arterial alta incontrolada.
- Sin historia de TIAs o CVAs.
- Sin estado que prohibiría la cinta sin fin o ejercicio de bicicleta.
- 35 • Los pacientes deben suspender dos (2) pruebas de cinta sin fin de referencia.
- Pueden elegirse los pacientes diabéticos de tipo II.

40 Se inscribirán en un estudio cien pacientes (20 pacientes en cada uno de los cinco sitios) que se inscribieron en un programa de rehabilitación cardíaca de  $\geq$  ocho semanas de duración. Una vez se ha obtenido el consentimiento informado, los pacientes se someterán a dos evaluaciones de ejercicio de referencia (cinta sin fin o bicicleta), así como a un cuestionario de calidad de vida de referencia. Cualquiera que sea la evaluación de ejercicio que el paciente comienza, el paciente debe continuar con este tipo de ejercicio durante todo el periodo del protocolo. Luego tendrán lugar aleatorizaciones a ciegas.

45 Tras la evaluación de referencia y aleatorización, como estudio piloto, cuatro pacientes en cada sitio comenzarán el aporte complementario por vía oral con la composición B. Se dará a cuatro pacientes en cada sitio un placebo que consiste en 5 g de glucosa. Se tomará el aporte complementario dos veces al día, alrededor de la hora de la comida. Todos los pacientes suspenderán el aporte complementario tras ocho semanas. Durante el periodo de aporte complementario, en la semana ocho y cada semana durante dos semanas siguientes a la suspensión de la evaluación de ejercicio, los pacientes se someterán a una evaluación que consiste en la evaluación de ejercicio y un cuestionario de calidad de vida. Además, a cualquier diabético no dependiente de insulina se le extraerán los niveles de glucosa en suero diarios durante las primeras semanas tras el comienzo del aporte complementario oral.

55

La evaluación de ejercicio incluirá tipo de prueba de ejercicio (cinta sin fin o bicicleta) duración del ejercicio (tiempo), grado o nivel del ejercicio (resistencia), y limitaciones físicas o síntomas durante o brevemente después de cada tanda de ejercicio. Se tomarán registros de ECG (electrocardiograma) para monitorizar cambios cardiovasculares o de angina de pecho. Se usará el mismo tipo de prueba de ejercicio para cada evaluación en un paciente específico con fines de comparación. Además, se hará una evaluación como la velocidad potencial de aumento de actividad (ejercicio)/tiempo en rehabilitación cardíaca para cada punto de tiempo probado designado.

60

Se espera que los pacientes a los que se les administra la composición de esta invención puedan hacer ejercicio más tiempo, a un nivel más alto y sin limitación o síntomas de corazón que los pacientes que reciben placebo. Se espera además que la calidad de vida notificada sea más favorable en los pacientes que reciben la composición de esta invención que en los que reciben placebo.

65

Ejemplo 6

*Tratamiento de hipertensión*

5        Como se mostró en el ejemplo 1, el tratamiento con ribosa mejora la función cardiaca diastólica. Ya que la hiper-  
tensión va acompañada de disfunción ventricular izquierda, se espera que la administración de ribosa a pacientes que  
experimentan hipertensión dará como resultado un beneficio. Se ha sometido a prueba una paciente. Se ha probado su  
tensión arterial a valores de referencia de 130/90. Tras la administración diaria de ribosa a 5 - 10 g al día, su tensión  
arterial descendió hasta tanto como 108/78. Se espera que estudios adicionales con ribosa sola o con la composición  
10    A confirmen los efectos de bajar la tensión de la administración de ribosa.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 275 703 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de D-ribosa en la fabricación de un medicamento para administrarse como una dosificación unitaria de 2-8 g de ribosa dos o tres veces al día para el tratamiento de arteriopatía coronaria e insuficiencia cardiaca congestiva a un nivel de mantenimiento sin dolor abdominal y diarrea.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que la D-ribosa está en combinación con un vasodilatador.
- 10 3. Uso según la reivindicación 2, en el que el vasodilatador es L-arginina, nitroglicerina, un nitrato, un nitrito, papaverina, isoproterenol, nilidrina, isoxsuprina, nitroprusida, adenosina, xantina, alcohol etílico, dipiramida, hidrazalina, minoxidil o diazóxido.
- 15 4. Uso según la reivindicación 2, en el que el vasodilatador es nitroglicerina, un nitrato, un nitrito, o nitroprusida, y la D-ribosa es para la ingestión por vía oral y el vasodilatador es para la administración quince minutos más tarde por vía sublingual, vía bucal o vía transdérmica.
- 20 5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la D-ribosa está en combinación con al menos uno de glucosa, glutamina, vitamina C, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico.
6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la D-ribosa está en combinación con al menos uno de L-carnitina, taurina, creatina, coenzima Q10 o piruvato.
- 25 7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento es para la administración de tres a cinco gramos, de D-ribosa dos a tres veces diarias al paciente.
8. Composición para mejorar la función cardiovascular de un paciente que comprende una dosis unitaria de 2-8 g de D-ribosa en combinación con un vasodilatador.
- 30 9. Composición según la reivindicación 8, en la que el vasodilatador es L-arginina, nitroglicerina, un nitrato, un nitrito, papaverina, isoproterenol, nilidrina, isoxsuprina, nitroprusida, adenosina, xantina, alcohol etílico, dipiramida, hidrazalina, minoxidil o diazóxido.
- 35 10. Composición según la reivindicación 8 ó 9, que comprende además al menos uno de glucosa, glutamina, vitamina C, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico.
11. Composición según la reivindicación 8, 9 ó 10, que comprende además al menos uno de L-carnitina, taurina, creatina, coenzima Q10 y piruvato.

40

45

50

55

60

65