

Composiciones que contienen trifosfato de adenosina (ATP) y métodos de uso

Esta solicitud reclama prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos n° 62/939,986 presentada el 25 de noviembre de 2019, que reclama prioridad a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos n° 62/896,335 presentada el 5 de septiembre de 2019 y en el presente documento incorpora estas solicitudes provisionales por referencia.

Antecedentes de la invención

Campo

- [1] La presente invención se refiere a una composición que comprende adenosina-5'-trifosfato (ATP) combinada con nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas (como la vitamina K2), aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos, y/o fármacos, y a métodos para utilizar una combinación de ATP nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos para mejorar la biodisponibilidad de los nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos. El ATP actúa como potenciador de la absorción cuando se administra con nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos.

Antecedentes

ATP

- [2] La adenosina-5'-trifosfato (ATP) es conocida desde hace tiempo como la fuente de energía química de los tejidos, incluidos los músculos. Las concentraciones intracelulares de ATP (1- 10 mM) son bastante elevadas en contraste con las concentraciones extracelulares (10- 100 nM) y, por tanto, la liberación de ATP de células como los eritrocitos y el músculo está

estrictamente controlada. Más recientemente, se han obtenido efectos extracelulares del ATP, que actúan a través de los receptores purinérgicos que se encuentran en la mayoría de los tipos de células. Se han descrito varias funciones fisiológicas extracelulares del ATP, como la vasodilatación, la reducción de la percepción del dolor y como cotransmisor de la neurotransmisión. Es importante destacar que los aumentos pequeños y transitorios del ATP vascular en el músculo pueden provocar una vasodilatación y un aumento del flujo sanguíneo hacia el músculo. Por lo tanto, si el ATP aumenta el flujo sanguíneo al músculo, especialmente durante los períodos de entrenamiento de resistencia extenuante, la disponibilidad de sustrato mejoraría y la eliminación de los productos de desecho metabólicos se facilitaría. Ellis et al. revisaron recientemente los estudios que apoyan el papel del ATP en el aumento del flujo sanguíneo muscular a través de la señalización purinérgica y la neurotransmisión.

[3] Se ha demostrado que el ATP tiene un efecto inotrópico en el músculo cardíaco. Otro estudio que apoya los efectos sistémicos del ATP demostró que la administración oral de ATP a conejos durante 14 días produjo una reducción de la resistencia vascular periférica, una mejora del gasto cardíaco, una reducción de la resistencia pulmonar y un aumento de la PaO₂ arterial.

[4] La adenosina, resultante de la degradación del ATP, también puede actuar como agente de señalización a través de los receptores purinérgicos o puede ser degradada por la adenosina deaminasa. La adenosina que actúa a través de los receptores purinérgicos puede imitar esencialmente los efectos del ATP. La infusión de adenosina en el músculo produce un aumento de la formación de óxido nítrico y efectos vasculares similares a los observados con la infusión de ATP.

[5] La resistencia a la fatiga en sesiones repetidas de ejercicio de alta intensidad es un atributo muy buscado en el atletismo. Esto es válido tanto para el aumento del volumen de entrenamiento como para la producción de fuerza y potencia sostenidas en deportes intermitentes como el hockey. Durante las contracciones de fatiga se producen adaptaciones agudas del flujo sanguíneo para evitar la disminución de la capacidad de generación de fuerza. Existe un estrecho vínculo entre la demanda de oxígeno en el músculo esquelético y el aumento del flujo sanguíneo. Las investigaciones sugieren que son los glóbulos rojos los que regulan esta respuesta actuando como “sensores de oxígeno”. El ATP se transporta en los glóbulos rojos y, cuando el oxígeno es escaso en una región muscular en funcionamiento, el glóbulo rojo se deforma dando lugar a una cascada de acontecimientos que conducen a la liberación de ATP y a la unión con las células endoteliales del músculo liso. La unión provoca la relajación del músculo liso y el consiguiente aumento del flujo sanguíneo y del suministro de nutrientes y oxígeno. En concreto, el ATP extracelular promueve directamente el aumento de la síntesis y la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) dentro del músculo esquelético y, por tanto, afecta directamente a la vasodilatación de los tejidos y al flujo sanguíneo. Esto está respaldado por investigaciones que sugieren un aumento de la vasodilatación y del flujo sanguíneo en respuesta a la infusión intraarterial y a la administración exógena de ATP. Es probable que estos cambios en el flujo sanguíneo conduzcan a una mayor cantidad de sustratos para el músculo esquelético en virtud de una mayor absorción de glucosa y O₂. El resultado es el mantenimiento del estado energético en la célula bajo contracciones de fatiga.

[6] Los efectos fisiológicos del ATP han llevado a los investigadores a investigar la eficacia de la suplementación oral de ATP. Jordán et al. demostraron que 225 mg por día de suplementos

de ATP con cubierta entérica durante 15 días resultaron en un aumento del volumen total de levantamiento de press de banca (es decir, series•repeticiones•carga) así como repeticiones de la primera serie dentro del grupo hasta el fallo. Más recientemente, Rathmacher et al. descubrieron que 15 días de suplementos de 400 mg al día de ATP aumentaban el par máximo mínimo en la segunda serie de un ejercicio de extensión de la rodilla. En conjunto, los resultados analizados indican que la suplementación con ATP mantiene el rendimiento y aumenta el volumen de entrenamiento en condiciones de alta fatiga.

La vitamina K es importante para ayudar a la coagulación de la sangre y prevenir las hemorragias excesivas. Las pruebas apoyan el papel de la vitamina K2 (menaquinona) en varios procesos fisiológicos en los seres humanos, que pueden influir tanto en la salud cardiovascular como en el rendimiento del ejercicio. La vitamina K2 también puede ser beneficiosa para la osteoporosis y la pérdida ósea inducida por esteroides.

[7] Se ha descubierto de forma inesperada y sorprendente que el ATP actúa como potenciador de la absorción de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos. El ATP aumenta la biodisponibilidad de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos. Existe la necesidad de una composición y métodos para mejorar la absorción y/o aumentar la biodisponibilidad de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos.

Resumen de la invención

- [8] Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para su uso en el aumento de la biodisponibilidad de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos, y / o medicamentos.
- [9] Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición para su uso como potenciador de la absorción de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos.
- [10] Otro objeto de la presente invención es proporcionar métodos de administración de una composición para aumentar la biodisponibilidad de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos.
- [11] Estos y otros objetos de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia al referirse a la siguiente especificación, dibujos y reivindicaciones.
- [12] La presente invención pretende superar las dificultades encontradas hasta ahora. Para ello, se proporciona una composición que comprende ATP con nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos. La composición se administra a un animal que la necesita. Todos los métodos comprenden la administración al animal de un potenciador de la absorción como el ATP o la adenosina junto con materiales nutricionales como nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos.

Breve descripción de las figuras

- [13] La figura 1 es un gráfico que muestra la absorción de aminoácidos totales.
- [14] La figura 2 es un gráfico que muestra la absorción de los aminoácidos esenciales.

- [15] La figura 3 es un gráfico que muestra la absorción de aminoácidos de cadena ramificada.
- [16] La figura 4 es un gráfico que muestra la absorción de la leucina.
- [17] La figura 5 es un gráfico que muestra la absorción de la isoleucina.
- [18] La figura 6 es un gráfico que muestra la absorción de la valina.
- [19] La figura 7 es un gráfico que muestra la absorción de la histidina.
- [20] La figura 8 es un gráfico que muestra la absorción de la lisina.
- [21] La figura 9 es un gráfico que muestra la absorción de la metionina.
- [22] La figura 10 es un gráfico que muestra la absorción de fenilalanina.
- [23] La figura 11 es un gráfico que muestra la absorción de la treonina.
- [24] La figura 12 es un gráfico que muestra la absorción del triptófano.
- [25] La figura 13 es un gráfico que muestra la absorción de la alanina.
- [26] La figura 14 es un gráfico que muestra la absorción de arginina.
- [27] La figura 15 es un gráfico que muestra la absorción de la asparagina.
- [28] La figura 16 es un gráfico que muestra la absorción del ácido aspártico.
- [29] La figura 17 es un gráfico que muestra la absorción de la citrulina.
- [30] La figura 18 es un gráfico que muestra la absorción de la cisteína.
- [31] La figura 19 es un gráfico que muestra la absorción del ácido glutámico.
- [32] La figura 20 es un gráfico que muestra la absorción de la glutamina.
- [33] La figura 21 es un gráfico que muestra la absorción de la glicina.
- [34] La figura 22 es un gráfico que muestra la absorción de ornitina.
- [35] La figura 23 es un gráfico que muestra la absorción de prolina.
- [36] La figura 24 es un gráfico que muestra la absorción de la serina.

- [37] La figura 25 es un gráfico que muestra la absorción de tirosina.
- [38] La figura 26 muestra la concentración plasmática de K2 con y sin ATP.
- [39] La figura 27 muestra la concentración plasmática de K2 con y sin ATP.

Descripción detallada de la invención

- [40] Se ha descubierto de forma sorprendente e inesperada que el ATP actúa como potenciador de la absorción para aumentar la biodisponibilidad de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos. La presente invención comprende una composición de ATP combinada con nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos.
- [41] Esta combinación puede utilizarse en todos los grupos de edad que busquen mejorar la biodisponibilidad de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o medicamentos.
- [42] En vista de lo anterior, en una realización la presente invención proporciona una composición que comprende un potenciador de la absorción, típicamente ATP, incluido con nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos, y/o fármacos. La inclusión de ATP con nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos proporciona niveles elevados de C_{max} , T_{max} y/o AUC en comparación con los nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos administrados sin ATP. La inclusión del ATP como potenciador de la absorción con nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos es eficaz para promover la

biodisponibilidad de los nutrientes, proteínas, péptidos, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos. La coadministración de ATP y nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos provoca un aumento del AUC de los nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos y/o fármacos en comparación con la administración de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos sin ATP. La administración de ATP con nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos da lugar a un mejor perfil farmacocinético en comparación con la administración de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos sin ATP.

[43] La mejora de la biodisponibilidad también puede mejorar la eficacia de la sustancia que presenta una biodisponibilidad mejorada. La mejora de la absorción de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos y/o fármacos mejora la disponibilidad de estas sustancias para los tejidos y, por tanto, proporciona un método más rápido y eficaz para que estas sustancias lleguen a los tejidos.

[44] Tal y como se utiliza aquí, el término “biodisponibilidad” se refiere generalmente a la velocidad y el grado en que los nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos se absorben y están disponibles en el lugar de acción. En el caso de las formas farmacéuticas orales, la biodisponibilidad se refiere a los procesos por los que el ingrediente activo (es decir, nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos) se libera de la forma farmacéutica oral y se desplaza al lugar de acción. En general, la biodisponibilidad es la cantidad

de nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos y/o fármacos disponibles sistémicamente (es decir, niveles de sangre/plasma) a lo largo del tiempo.

[45] Como se utiliza aquí, $T_{\max}$ es el tiempo hasta la concentración máxima y $C_{\max}$ es la concentración máxima observada. El área bajo la curva (AUC) se refiere al área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo y se considera una medida directa de la biodisponibilidad de los nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos y/o fármacos.

Tal y como se utiliza en el presente documento, por “potenciador de la absorción” se entenderá cualquier sustancia que sea eficaz para aumentar la absorción de un agente como los nutrientes, las proteínas, los péptidos, las vitaminas, los aminoácidos, los fitoquímicos, los minerales, los ácidos grasos y/o los fármacos a través de la mucosa en relación con la absorción sin dicho agente.

[46] El ATP o adenosina actúa como potenciador de la absorción de macromoléculas, incluyendo, nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos, y/o fármacos en el organismo. Los nucleótidos de adenina o adenosina y el fosfato inorgánico están incluidos en el ámbito de esta invención, incluyendo la adenosina 5'-monofosfato, la adenosina 5'-difosfato, la adenosina 5'-trifosfato y sus mezclas, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o quelatos de los mismos, o complejos metálicos de los mismos o liposomas de los mismos.

Adenosina-5'-trifosfato (ATP)

[47] La administración oral de ATP suele ser en forma de Adenosina-5'-Trifosfato Disódico. En la presente invención, la Adenosina-5'-Trifosfato Disódico o cualquier forma de ATP o

adenosina adecuada para la administración oral puede combinarse con cualquiera de los recubrimientos conocidos adecuados para impartir propiedades entéricas en forma granular.

[48] Un experto en la materia reconoce que el ATP puede incorporarse a la forma de entrega y/o administración de manera que resulte en un rango de dosificación típico de unos 10 mg a unos 80 gramos, aunque puede ser deseable más o menos dependiendo de la aplicación y de otros ingredientes.

[49] La composición de ATP y nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos y/o fármacos se administra a un animal de cualquier manera adecuada. Las formas aceptables incluyen, pero no se limitan a, sólidos, como tabletas o cápsulas, y líquidos, como soluciones enterales. Además, la composición puede administrarse utilizando cualquier portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en el arte y ejemplos de tales portadores incluyen varios almidones y soluciones salinas. En la realización preferida, la composición se administra en una forma comestible. Además, un rango de dosis efectivo puede ser administrado en dosis divididas, como dos o tres veces al día.

[50] La presente invención puede utilizarse con sondas de alimentación enteral que suministran nutrientes y medicamentos. Estas sondas de alimentación pueden utilizarse para suministrar nutrientes y medicamentos al estómago, al intestino delgado y a la región yeyunal. Las sondas de alimentación pueden ser nasoentéricas, insertadas por la boca, o percutáneas. La alimentación enteral puede ser administrada por varios métodos, incluyendo la continua, cíclica, en bolo e intermitente.

- [51] La presente invención puede utilizarse con productos nutricionales orales que contengan nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas y/o aminoácidos, como Ensure, IsoPure, Boost, Glucerna, Jevity, Osmolite u otros líquidos nutricionales suplementarios.
- [52] El ATP está presente en la composición en cualquier forma. Una gama de ATP en la presente invención incluye ATP en la cantidad de alrededor de 10 miligramos a alrededor de 80 gramos. En la realización preferida, el rango de ATP es de alrededor de 100 miligramos a alrededor de 1,6 gramos.
- [53] Cuando la composición se administra por vía oral en forma comestible, la composición se presenta preferentemente en forma de suplemento dietético, producto alimenticio o medio farmacéutico, más preferentemente en forma de suplemento dietético o producto alimenticio. En el contexto de la presente invención puede utilizarse cualquier suplemento dietético o producto alimenticio adecuado que comprenda la composición. Un experto en la materia entenderá que la composición, independientemente de la forma (como un suplemento dietético, un producto alimenticio o un medio farmacéutico), puede incluir aminoácidos, proteínas, péptidos, hidratos de carbono, grasas, azúcares, vitaminas, fitoquímicos, minerales y/o oligoelementos.
- [54] Para preparar la composición como suplemento dietético o producto alimenticio, la composición se combinará o mezclará normalmente de manera que la composición se distribuya de manera sustancialmente uniforme en el suplemento dietético o producto alimenticio. Alternativamente, la composición puede disolverse en un líquido, como el agua, o emulsionarse en un líquido.
- [55] La composición del suplemento dietético puede ser un polvo, un gel, un líquido o puede estar tabulado o encapsulado.

- [56] Aunque cualquier medio farmacéutico adecuado que comprenda la composición puede utilizarse en el contexto de la presente invención, preferentemente, la composición se combina con un portador farmacéutico adecuado, como la dextrosa o la sacarosa.
- [57] Los métodos de cálculo de la frecuencia de administración de la composición son bien conocidos en la técnica y puede utilizarse cualquier frecuencia de administración adecuada en el contexto de la presente invención (por ejemplo, una dosis de 6 g al día o dos dosis de 3 g al día) y durante cualquier periodo de tiempo adecuado (por ejemplo, puede administrarse una dosis única durante un periodo de cinco minutos o durante un periodo de una hora o, alternativamente, pueden administrarse múltiples dosis durante un periodo de tiempo prolongado). La combinación de ATP y materiales nutricionales (incluyendo nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y aminoácidos) y/o fármacos puede administrarse durante un periodo de tiempo prolongado, como semanas, meses o años.
- [58] Un experto en la materia entenderá que el ATP y los nutrientes, las proteínas, los péptidos, las vitaminas, los aminoácidos y/o los fármacos no tienen que administrarse en la misma composición para llevar a cabo los métodos reivindicados. Dicho de otro modo, se pueden administrar a un sujeto cápsulas separadas, píldoras, mezclas, líquidos, etc. de ATP y nutrientes, proteínas, péptidos, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos, minerales, ácidos grasos y/o fármacos para llevar a cabo los métodos reivindicados.
- [59] En el contexto de la presente invención puede utilizarse cualquier dosis adecuada de ATP. Los métodos para calcular las dosis adecuadas son bien conocidos en la técnica.
- [60] **Ejemplos experimentales**

[61] Los siguientes ejemplos ilustrarán la invención con más detalle. Se entenderá fácilmente que la composición de la presente invención, como se describe e ilustra en general en los Ejemplos del presente documento, podría sintetizarse en una variedad de formulaciones y formas de dosificación. Por lo tanto, la siguiente descripción más detallada de las realizaciones actualmente preferidas de los métodos, formulaciones y composiciones de la presente invención no pretende limitar el alcance de la invención, como se reivindica, sino que es meramente representativa de las realizaciones actualmente preferidas de la invención.

[62] **Ejemplo 1**

[63] El propósito de este estudio era determinar si la suplementación oral de ATP afectaría a la absorción de nutrientes del tracto gastrointestinal (GI) tras el consumo de un batido de proteínas mixto.

Métodos

Seis adultos jóvenes y sanos (3 hombres y 3 mujeres) participaron en este estudio. Todos estaban libres de enfermedades/síntomas gastrointestinales y no tomaban ninguna medicación o suplementos que pudieran alterar la función gastrointestinal o la absorción de nutrientes.

El estudio utilizó un diseño de estudio cruzado, controlado con placebo, con un orden de tratamiento equilibrado. Los ensayos estuvieron separados por 7 días.

Los sujetos llegaron al laboratorio por la mañana tras pasar la noche en ayunas. Se insertó un catéter de polietileno y se extrajo una muestra de sangre de referencia.

Los participantes consumieron 400 mg de ATP o una cápsula de placebo con 4 onzas de agua.

Diez minutos después de consumir la cápsula del suplemento, los participantes consumieron un batido de proteínas vegano de 10 onzas que contenía 20 g de proteínas, 1,5 g de HMB y 5 g de sacarosa.

Se tomaron muestras de sangre a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150 y 180 minutos después de la ingestión del batido.

El plasma fue separado y congelado para el análisis de los niveles de aminoácidos.

Resultados

En la Figura 1, que representa los aminoácidos totales, el ATP aumentó la $C_{\max}$ (5%) y el AUC (7%). Según las pruebas t no ajustadas, el cambio en los aminoácidos totales (ΔTAA) es mayor con la suplementación de ATP en todos los puntos temporales.

En la Figura 2, que representa los aminoácidos esenciales, según las pruebas t no ajustadas, el cambio en los aminoácidos esenciales (ΔEAA) es mayor en los puntos de tiempo entre 60 y 180 minutos con la suplementación de ATP.

En la Figura 3, que representa los aminoácidos de cadena ramificada, según las pruebas t no ajustadas, el cambio en los aminoácidos de cadena ramificada ($\Delta BCAA$) es mayor con la suplementación de ATP a los 120 minutos.

Para el AUC de los aminoácidos individuales, el ATP aumentó el AUC de

- Glutamina (10%, $p = 0,02$) (Figura 20)
- Citrulina (13%; $p = 0,06$) (Figura 17)
- Asparagina (20%; $p=0,04$) (Figura 15)

- Alanina (19%; $p = 0,07$) (Figura 13)

Aminoácidos individuales

Los gráficos de cada aminoácido individual se representan en las figuras 4 a 25. Se expresan como cambio respecto a la línea de base (Azul = Placebo, Naranja = ATP).

El ATP aumenta la disponibilidad total de aminoácidos durante 3 horas postprandiales a un batido de proteínas mixto. Los aminoácidos individuales que demostraron una mayor biodisponibilidad son la glutamina, la asparagina, la alanina y la citrulina. Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, esto puede ocurrir debido a que el ATP aumenta la captación de determinados aminoácidos del intestino y/o inhibe la eliminación de determinados aminoácidos de la circulación. El ATP puede afectar a los transportadores de glutamina en los enterocitos, provocando una mayor absorción de glutamina, asparagina, alanina y citrulina.

Los datos demuestran que el ATP actúa como potenciador de la absorción de ciertos aminoácidos, como la glutamina, la asparagina, la arginina, la alanina y la citrulina. La adición de ATP a cualquier composición administrada para los beneficios de estos aminoácidos mejorará la biodisponibilidad de los mismos. Por ejemplo, los EE. La patente nº 6.031.000 describe la administración de β -hidroxi- β -metilbutírico (HMB) con al menos un aminoácido, incluida la glutamina, para el tratamiento de la emaciación asociada a la enfermedad (incluida la emaciación muscular asociada a la edad), la disminución de los triglicéridos a nivel sérico, la disminución de la carga viral sérica y la redistribución de la grasa. La adición de ATP a las composiciones y métodos de uso de las composiciones de esta patente mejora la biodisponibilidad de los aminoácidos en las composiciones. Juven es un producto utilizado para la curación de heridas y para construir y mantener la masa corporal magra que contiene glutamina, arginina y HMB. La

adición de ATP a este tipo de productos que contienen aminoácidos mejora la biodisponibilidad de los aminoácidos en estos productos.

Se ha demostrado que la glutamina se utiliza en casos de estrés metabólico, deterioro de la función gastrointestinal debido a un traumatismo grave, diarrea, enfermedad intestinal inflamatoria y cirugía, quemaduras graves o lesiones debidas a la quimioterapia o la radiación, casos de condiciones de malabsorción (como la enfermedad de Crohn), traumatismos agudos y curación de heridas. La adición de un potenciador de la absorción, como el ATP, a una composición que contiene glutamina da lugar a una mayor biodisponibilidad de la glutamina y a una mejor utilización sistémica de la glutamina.

Se ha demostrado que la arginina es útil para tratar o disminuir los efectos de la hipertensión pulmonar en la anemia de células falciformes, la curación de heridas, la mejora de la función renal, el mantenimiento de la función inmunitaria y hormonal, la dilatación y relajación de las arterias, la mejora del flujo sanguíneo en las arterias del corazón, la mejora de los síntomas de las arterias obstruidas, el dolor de pecho y la enfermedad de las arterias coronarias, la mejora de la disfunción eréctil, la disminución de la presión arterial y la mejora de la hipertensión. La adición de un potenciador de la absorción, como el ATP, a una composición que contiene arginina da lugar a una mayor biodisponibilidad de la glutamina y a una mejor utilización sistémica de la arginina.

Ejemplo 2

El objetivo de este estudio era evaluar los efectos de la suplementación con ATP y K2 de forma individual y combinada.

Métodos

Un total de 11 sujetos (6 hombres, 5 mujeres; edades entre 20 y 30 años) completaron todos los periodos del estudio. Los tratamientos se administraron en un diseño cruzado doblemente ciego con un diseño de secuencia de cuadrado latino para minimizar los efectos de confusión del orden de tratamiento. Los participantes fueron asignados de forma semi-aleatoria a las secuencias de tratamiento; al menos un participante masculino y otro femenino fueron asignados a cada secuencia para minimizar cualquier efecto de confusión del sexo.

Durante cada período de estudio, los participantes consumieron uno de los cuatro suplementos durante 15 días:

- ATP (400 mg/d)
- K2 (200 µg/d) como menaquinona-7 (NOW® MK-7, que contiene MenaQ7®)
- ATP (400 mg/d) + K2 (200 µg/d)
- placebo

Se tomaron muestras de sangre antes y después de cada período de suplementación para medir la concentración de K2 en suero, la proporción de osteocalcina carboxilada/subcarboxilada (un marcador de la función del K2), y la química clínica y la hematología.

Resultados

<u>Características de los participantes</u>		
	Media	SE
Sexo (M/F)	6/5	
Edad (años)	22,8	1,1
Altura (cm)	173,6	2,6
Peso (kg)	68,3	3,0
Grasa corporal (%)	16,8	1,5

IMC (kg/m ²)	22,6	0,8
--------------------------	------	-----

El cumplimiento de los suplementos fue del 94±2%. Todos los participantes consumieron ≥73% de las dosis suministradas en todos los periodos.

Se analizaron muestras de sangre para determinar los niveles de K2. Los niveles medios de K2 en suero fueron de 1,08 ± 0,25 ng/mL tras 15 días de suplemento de K2 y de 2,29 ± 0,49 ng/mL tras 15 días de suplemento de K2+ATP ($p < 0,05$). Dos participantes no acumularon K2 en suero durante ninguno de los períodos de tratamiento. El consumo conjunto de ATP y K2 aumenta la biodisponibilidad del K2.

Para los análisis de seguridad, también se analizaron muestras de sangre para la química clínica y la hematología. Aunque se observaron algunas pequeñas diferencias, todas fueron pequeñas y ninguna fue clínicamente relevante. No se observaron efectos adversos en ninguno de los suplementos.

En las figuras 26-27 se presentan los valores posteriores a la suplementación. En la Figura 26, los niveles plasmáticos de vitamina K2 como menaquinona-7 (K2 MK-7) se midieron por LC/MS/MS antes y después de 15 días de suplementación con 200 µg/d de K2 MK-7 con o sin 400 mg/d de ATP ($n=9$). Después de 15 días de suplementación, los niveles medios de K2 MK-7 en plasma fueron un 113% más altos después de la suplementación con ATP+K2 frente a los niveles de K2 en el plasma. La suplementación de K2 sola. Datos presentados como media+SE

*Diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$) entre K2 y ATP+K2.

En la Figura 27, los niveles plasmáticos de vitamina K2 como menaquinona-7 (K2 MK-7) se midieron por LC/MS/MS antes y después de 15 días de suplementación con 200 µg/d de K2

MK-7 con o sin 400 mg/d de ATP($n=9$, las líneas representan sujetos individuales). Tras 15 días de suplementación, los niveles plasmáticos de vitamina K2 como menaquinona-7 (K2 MK-7) fueron mayores en 8/9 sujetos tras la suplementación con ATP+K2 frente a los que no lo hicieron. La suplementación de K₂ sola.

La combinación de ATP + vitamina K2 mejora la biodisponibilidad de la K2, ya que los niveles medios de vitamina K2 eran casi dos veces más altos cuando se consumían suplementos de vitamina K2 junto con 400 mg/día de ATP en comparación con cuando se consumían suplementos de vitamina K2 con cápsulas de placebo.

[64] La descripción y los dibujos anteriores comprenden realizaciones ilustrativas de las presentes invenciones. Las realizaciones anteriores y los métodos descritos en el presente documento pueden variar en función de la capacidad, la experiencia y las preferencias de los expertos en la materia. La mera enumeración de los pasos del método en un determinado orden no constituye ninguna limitación en el orden de los pasos del método. La descripción y los dibujos anteriores simplemente explican e ilustran la invención, y la invención no se limita a ellos, excepto en la medida en que las reivindicaciones así lo limitan. Los expertos en la materia que tengan la divulgación ante sí podrán realizar modificaciones y variaciones en la misma sin apartarse del alcance de la invención. Los términos sujeto y animal se utilizan indistintamente a lo largo de esta solicitud y no se limitan en modo alguno a uno u otro término.