

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 651**

51 Int. Cl.:

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/385 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2012 PCT/US2012/043756**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12178014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2012 E 12803463 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2723448**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la fatiga crónica**

30 Prioridad:

24.06.2011 US 201161500869 P

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**K-PAX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
655 Redwood Highway Suite 346
Mill Valley, CA 94941, US**

72 Inventor/es:

KAISER, JON, D.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 626 651 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 para el tratamiento de la fatiga crónica

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 61/500.869, presentada el 24 de junio de 2011.

Campo de la invención

- 10 La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la fatiga crónica, incluyendo el síndrome de fatiga crónica (SFC) y la fatiga crónica asociada con otras dolencias, tales como fibromialgia, cáncer, SIDA, hepatitis B y C crónica, trastornos autoinmunitarios, enfermedad de Lyme, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos psicológicos incluyendo depresión, trastorno por déficit de atención (TDA) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (TDAH), esclerosis múltiple, anemia drepanocítica e insuficiencia
- 15 cardiaca congestiva. En particular, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas y regímenes de tratamiento que utilizan una combinación de una dosis baja de estimulante del sistema nervioso central (SNC) con un grupo de nutrientes de alta potencia, cuya combinación estratégica cuales proporciona resultados significativamente mejorados en pacientes que experimentan fatiga crónica.

20 Antecedentes

- El SFC, conocido también como síndrome fatiga crónica y de disfunción inmunitaria (CFIDS, por sus siglas en inglés) o encefalomiелitis miálgica (EM), es un trastorno caracterizado por una fatiga crónica abrumadora de más de seis meses de duración que no mejora con el descanso y que puede empeorar debido a la actividad física o mental. Los
- 25 pacientes con SFC funcionan normalmente a un nivel de actividad significativamente más bajo del que eran capaces antes del inicio de la enfermedad.

- Los pacientes con SFC informan normalmente de diversos síntomas incluyendo debilidad, dolor muscular, fatiga posterior a esfuerzo que dura más de 24 horas, deterioro de la memoria y/o concentración mental, depresión e
- 30 insomnio. Estos síntomas a menudo empeoran debido al cansancio y al dolor la mayoría de las horas de vigilia. El sistema inmunitario es frecuentemente disfuncional en pacientes que experimentan el síndrome de fatiga crónica y, por consiguiente, muchos pacientes con SFC experimentan también dolor de garganta, resfriados y síntomas parecidos a la gripe. Se puede producir también linfadenopatía benigna en algunos pacientes. Otros síntomas comúnmente observados del SFC incluyen: dolor abdominal, intolerancia al alcohol, hinchamiento, dolor torácico, cefaleas, tos crónica, diarrea, mareo, sequedad de ojos o boca, dolores de oído, latido cardíaco irregular, dolor de
- 35 mandíbula, rigidez matutina, náuseas, sudores nocturnos, problemas psicológicos (depresión, irritabilidad, ansiedad, y/o ataques de pánico), dificultades respiratorias, sensaciones en la piel tales como estremecimiento, y pérdida de peso.

- 40 No se ha identificado la causa o causas del SFC. El SFC es una dolencia profundamente multifactorial. Sin embargo, su perfil con una mirada de síntomas se ha rastreado hasta una desintegración neurológica, endocrina, y una cooperación del sistema inmunitario, posiblemente atenuada por la disfunción del eje hormonal hipotálamico-pituitario-adrenal.

- 45 Para ser diagnosticados con SFC, los pacientes normalmente cumplen dos criterios: (1) fatiga significativa a grave durante al menos seis meses (denominada en el presente documento "fatiga crónica"), habiéndose excluido otras dolencias médicas conocidas (cuya manifestación puede incluir fatiga) por el diagnóstico clínico; y (2) simultáneamente cuatro o más de los siguientes síntomas: malestar posterior a esfuerzo, deterioro de la memoria o concentración, sueño no reparador, dolor muscular, múltiples dolores articulares sin enrojecimiento o hinchazón, cervicales o ganglios linfáticos auxiliares sensibles a la palpación, dolor de garganta, y cefalea, dichos síntomas han
- 50 persistido o reincidento durante seis o más meses consecutivos de enfermedad y no han precedido a la fatiga. Se ha estimado que aproximadamente un 1 % de la población en los Estados Unidos se ha diagnosticado con SFC.

- No se han desarrollado fármacos que se expidan con receta específicamente para el SFC. Los síntomas variarán normalmente de manera considerable con el tiempo y entre pacientes. Estos factores pueden complicar el proceso de tratamiento y normalmente requieren que pacientes y profesionales sanitarios vigilen y revisen constantemente sus estrategias de tratamiento. Las terapias actuales para tratar principalmente el SFC se centran en los intentos de aliviar los síntomas más debilitantes (es decir, dolor, insomnio, y depresión). Actualmente, no existen tratamientos que mejoren significativamente o curen el SFC autorizados o generalmente aceptados por la United States Food and
- 60 Drug Administration ("FDA").

- De manera similar, la "fibromialgia" es una dolencia que incluye una lista de síntomas coincidentes con el SFC e incluye frecuentemente fatiga, dolor musculoesquelético crónico, síntomas similares a la gripe crónicos, depresión, y disfunción cognitiva. La fibromialgia se caracteriza predominantemente por dolores musculares generalizados y
- 65 fatiga.

La fibromialgia se caracteriza también por procesamiento con dolor anómalo, trastornos del sueño, fatiga crónica, y se acompaña a menudo por un significativo estrés psicológico. Los pacientes que experimentan fibromialgia pueden tener también otros síntomas, incluyendo la rigidez matutina, hormigueo o entumecimiento en las manos y pies, cefaleas, incluyendo migrañas, síndrome del intestino irritable, problemas relacionados con el pensamiento y la memoria (denominados algunas veces "lagunas mentales"), periodos menstruales dolorosos, y otros síntomas de dolor. La prevalencia de la fibromialgia en los Estados Unidos se estima en el 2 %, afectando a 5 millones de adultos en 2005. La prevalencia es mucho mayor entre mujeres que en hombres (3,4 % frente a 0,5 %) (relación mujeres/hombres 7:1).

10 Lyrica (cápsulas de pregabalina) está autorizado por la FDA para el tratamiento de la fibromialgia. La fibromialgia se trata también habitualmente con varios fármacos desarrollados y autorizados para otros fines, tales como analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidepresivos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación mixtos, y benzodiacepinas.

15 La fatiga crónica puede estar producida también por otras dolencias médicas. Estas incluyen, entre otros, cáncer, SIDA, hepatitis B y C crónica, trastornos autoinmunitarios, enfermedad de Lyme, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos psicológicos incluyendo depresión, trastorno por déficit de atención (TDA) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (TDAH), esclerosis múltiple, anemia drepanocítica e insuficiencia cardiaca congestiva. En los Estados Unidos, el 24 % de la población general ha tenido fatiga durante 2 semanas o más; 59 %-64 % de estas personas notifican que su fatiga no tiene una causa médica identificable. En un estudio, el 24 % de pacientes en clínicas de asistencia primaria notificaron tener fatiga prolongada (>1 mes). En muchas personas con fatiga prolongada, la fatiga persiste más allá de 6 meses y no tiene causa médica identificable.

25 En consecuencia, existe una necesidad significativa de composiciones y métodos para el tratamiento de la fatiga crónica de pacientes que padecen de SFC, fibromialgia, fatiga crónica producida por o asociada con la desintegración del eje inmunoneuroendocrino, y fatiga crónica producida por otras dolencias médicas. Se pretende que la presente divulgación satisfaga esta necesidad y se cree que proporciona ventajas significativas en la atención sanitaria del paciente cuando la fatiga crónica es un síntoma principal.

30 **Sumario**

Las composiciones y los regímenes de tratamiento descritos en el presente documento comprenden una combinación de una dosis baja de estimulante del sistema nervioso central (SNC) que es metilfenidato con un grupo muy potente de cuatro nutrientes específicos para el tratamiento del SFC, y la fatiga crónica asociada con otras dolencias médicas graves (tales como fibromialgia, cáncer, SIDA, hepatitis B y C crónica, trastornos autoinmunitarios, enfermedad de Lyme, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos psicológicos incluyendo depresión, trastorno de la atención (TDA) y trastorno de hiperactividad por déficit de atención (TDAH); esclerosis múltiple, anemia drepanocítica e insuficiencia cardiaca congestiva). Se cree que las composiciones y métodos proporcionan resultados significativamente mejores a corto y largo plazo para la fatiga crónica que el uso de los regímenes de tratamiento actuales.

45 En un aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones de dosificación oral para el tratamiento de la fatiga crónica, incluyendo dichas composiciones un estimulante del sistema nervioso central que es metilfenidato en una baja cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz, aproximadamente 60 a 250 mg de acetil L-carnitina, aproximadamente 50 a 200 mg de L-tirosina, aproximadamente 60 a 250 mg de N-acetil cisteína, y aproximadamente 25 a 100 mg de ácido alfa lipoico.

50 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para tratar la fatiga crónica en un paciente humano administrando una baja cantidad de dosificación diaria de un estimulante del sistema nervioso central que es metilfenidato y dosificaciones diarias terapéuticamente eficaces de acetil L-carnitina, L-tirosina, N-acetil cisteína, y ácido alfa lipoico. En una realización preferente, la administración diaria incluye un componente micronutriente estimulante de aproximadamente 1400 mg a 1600 mg de acetil L-carnitina, y aproximadamente 350 mg a 1400 mg de L-tirosina; y un componente micronutriente antioxidante de aproximadamente 250 mg a 1250 mg de N-acetil cisteína, y aproximadamente 150 mg a 600 mg de ácido alfa lipoico.

55 En otro aspecto más, la presente invención proporciona métodos para tratar el SFC y la fatiga crónica asociada con otras dolencias médicas en un paciente humano administrando por vía oral diariamente un estimulante del sistema nervioso central que es metilfenidato en una baja cantidad de dosificación, aproximadamente 100 mg a 2000 mg de acetil L-carnitina, aproximadamente 1000 mg a 2000 mg de L-tirosina; aproximadamente 100 mg a 2000 mg de N-acetil cisteína, y aproximadamente 50 mg a 1000 mg de ácido alfa-lipoico. El componente micronutriente antioxidante puede comprender además, por ejemplo, L-taurina (tal como, aproximadamente 50 a 1000 mg, 100 a 500 mg, o 200 a 400 mg).

65 El estimulante del sistema nervioso central es metilfenidato.

En un aspecto, las composiciones y métodos de tratamiento utilizan una baja cantidad de dosificación de

medicamento para el SNC, junto con cantidades terapéuticamente eficaces de acetil L-carnitina, L-tirosina, N-acetil cisteína, y ácido alfa-lipoico, combinados juntos en una píldora, cápsula, comprimido, o forma farmacéutica líquida para la ingestión oral. Por ejemplo, para el clorhidrato de metilfenidato, la composición de una píldora, comprimido, cápsula, o forma farmacéutica líquida contendría normalmente aproximadamente 0,75 a 7, 5 mg, 1,25 a 5 mg, o 2 a 3 mg de clorhidrato de metilfenidato, pero puede contener otras cantidades de clorhidrato de metilfenidato. De forma similar para modafinilo o armodafinilo, la composición contendría normalmente aproximadamente 4 a 40 mg, 6 a 25 mg, o 10 a 20 mg de modafinilo o armodafinilo, pero puede contener otras cantidades. Para el clorhidrato de dexamfetaminato la composición contendría normalmente aproximadamente 0,5 a 5 mg, 0,6 a 3 mg, o 0,2 a 2 mg, pero puede contener otras cantidades de clorhidrato de desmetilfenidato. Para anfetaminas, la composición contendrá normalmente 1 a 10 mg, 1,2 a 6 mg, o 0,4 a 4 mg de anfetaminas, pero puede contener otras cantidades. Para clorhidrato de atomoxetina, la composición contendría normalmente 2 a 20 mg, 3 a 18 mg, o 5 a 10 mg, pero puede contener otras cantidades de clorhidrato de atomoxetina. Para cafeína, la composición contendría normalmente aproximadamente 15 a 200 mg, 30 a 125 mg, o 50 a 100 mg, pero puede contener otras cantidades de cafeína. Se pueden proporcionar también dichas composiciones y métodos, o administrarse simultáneamente, con un suplemento multivitamina y un multimineral de amplio espectro, o en premezcla con el anterior en una forma farmacéutica para ingestión diaria para curar o mitigar significativamente la fatiga crónica.

Por lo tanto, las realizaciones preferidas se basan, al menos en parte, en dosis relativamente bajas de medicaciones estimulantes del SNC. Ningún estudio ha mostrado hasta la fecha que la intervención estimulante del SNC pueda producir un efecto beneficioso sostenido sobre la experiencia y el pronóstico a largo plazo de pacientes con fatiga crónica o SFC. Adicionalmente, incluso cuando se prescriben medicaciones satisfactoriamente para abordar determinados síntomas de SFC, la gran mayoría de pacientes con SFC consigue una mejora inferior a completa, siendo la norma las recaídas regulares.

25 Descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la fatiga del paciente medida según la Lista de verificación de la fuerza individual (CIS, por sus siglas en inglés) con el tiempo, de acuerdo con un aspecto de las composiciones y métodos divulgados en el presente documento.

La Figura 2 ilustra la fatiga del paciente medida según la Escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés) con el tiempo, de acuerdo con un aspecto de las composiciones y métodos divulgados en el presente documento.

La Figura 3 ilustra la fatiga del paciente y la perturbación de la concentración medida según CIS con el tiempo, de acuerdo con un aspecto de las composiciones y métodos divulgados en el presente documento.

La Figura 4 ilustra la perturbación de la concentración del paciente medida según VAS con el tiempo, de acuerdo con un aspecto de las composiciones y métodos divulgados en el presente documento.

40 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Cuando las células de los sistemas nervioso, endocrino, e inmunitario agotan su energía después de periodos prolongados de estrés y/o infección, se puede producir una perturbación del equilibrio entre estos sistemas. Esta perturbación de la cooperación del sistema neurológico, endocrino e inmunitario (posiblemente atenuada por la disfunción del eje hormonal hipotalámico-pituitario-adrenal) se considera la etiología prevalente del SFC. Los perfiles sintomáticos resultantes contienen casi siempre un nivel significativo de fatiga crónica y/o dolor crónico, y varían a menudo de paciente a paciente.

Sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, se cree que tratar pacientes de padecen un agotamiento profundo y debilitante de los sistemas nervioso y endocrino únicamente con una dosificación normalizada de un estimulante del SNC estimula en exceso un sistema nervioso ya desgastado y, en el mejor de los casos, puede producir una mejora fugaz mientras que, en el peor de los casos, conduce a una significativa degradación de la dolencia subyacente del paciente. Por lo tanto, hasta la fecha, no se ha demostrado que ningún régimen de tratamiento aumente de forma consistente el nivel de energía de los pacientes con SFC (o fatiga crónica debida a fibromialgia, cáncer, SIDA, hepatitis B y C crónica, trastornos autoinmunitarios, enfermedad de Lyme, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos psicológicos incluyendo depresión, TDA y TDAH, esclerosis múltiple, anemia drepanocítica o insuficiencia cardíaca congestiva) de una manera superior al placebo.

En el presente documento se proporcionan composiciones y métodos que utilizan una dosificación baja de un estimulante del SNC en combinación con determinados micronutrientes de potencia elevada. Los componentes micronutrientes de alta potencia proporcionan el combustible celular (aminoácidos, antioxidantes, y cofactores mitocondriales) que permiten que las células del sistema nervioso, endocrino, e inmunitario se recuperen en un eje neuroendocrino inmunitario funcional, mientras que una dosis baja del estimulante del SNC proporciona el catalizador necesario (es decir, la chispa) para mejorar y alimentar este proceso a través del tiempo. En otras palabras, los componentes de micronutrientes de alta potencia apoyan y potencian el funcionamiento de los

sistemas nervioso, inmunitario, y endocrino hasta un nivel en el cual el fármaco es capaz de producir su efecto clínico positivo sobre los síntomas de fatiga crónica sin producir un agotamiento o degradación adicionales de estos sistemas.

5 Se cree que los micronutrientes combinados específicos y las cantidades descritas en el presente documento junto con la dosis baja de medicación estimulante del SNC tienen efectos sinérgicos y provocan una reintegración de los sistemas nervioso, endocrino, e inmunitario en un número significativo de pacientes con fatiga crónica de larga duración o SFC, disminuyendo o mitigando significativamente los síntomas de fatiga, y permitiendo al menos que un subconjunto significativo de pacientes vuelva a mantener y/o mantenga un estado de trabajo funcional.

10 Con respecto al componente estimulante del SNC de las composiciones y métodos de tratamiento en el presente documento, en la mayoría de los casos, el uso de la gama de dosificaciones recomendada por el fabricante de un estimulante del SNC no será satisfactorio y/o será perjudicial para el tratamiento a largo plazo de pacientes que padecen fatiga crónica. Sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, se cree que el motivo principal de esto es que dichos pacientes tienen sistemas nerviosos y endocrinos que se describen como "quemados" por consiguiente, la fatiga, el dolor, y la depresión son tres síntomas muy prevalentes en los pacientes de SFC.

20 Los ejemplos concretos de medicaciones del SNC adecuadas que se pueden usar en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, clorhidrato de metilfenidato (por ejemplo, Ritalin[®], Daytrana[®], CONCERTA[®], Metadate[®], Methylin[™]), clorhidrato de dexmetilfenidato (por ejemplo, FOCALIN[®]), modafinilo (por ejemplo, PROVIGIL[®]), armodafinilo (por ejemplo, NUVIGIL[®]), anfetaminas (por ejemplo, ADDERALL[®], Vyvanse[®]), guanfacina (por ejemplo, Intuniv[™]), clorhidrato de atomexetina (por ejemplo, Strattera[®]), y sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables. Debe señalarse, sin embargo, que se pueden seleccionar otros estimulantes del sistema nervioso central y utilizarse de acuerdo con las enseñanzas, composiciones, y métodos descritos en el presente documento, incluyendo, aunque no de forma limitativa, lisdexanfetamina, fentermina, dexanfetamina, dextroanfetamina, pemolina, y cafeína, así como sus sales y derivados farmacéuticamente aceptables.

30 Las dosificaciones terapéuticamente eficaces de medicaciones del SNC para su uso en el presente documento son generalmente dosificaciones bajas de medicación del SNC. Una cantidad de "dosificación baja" de medicación del SNC significa una dosis de aproximadamente entre 10 % a 75 %, 15 % a 60 %, 20 % a 50 %, o menos de la dosificación de partida sugerida por el fabricante. La dosis preferida para la fatiga crónica y el SFC es, en la mayoría de los casos, 50 % o menos que la dosificación recomendada por el fabricante (MRD). De acuerdo con un aspecto, se proporcionan en la Tabla 1 siguiente unas cantidades de dosificación oral bajas, ilustrativas de las medicaciones del SNC para su uso en el presente documento.

35

TABLA 1

1. Clorhidrato de metilfenidato (por ejemplo, Ritalin[®], Daytrana[®], CONCERTA[®], Metadate[®], Methylin[™])
 - **2,5 mg - 40 mg por día**
 - (18 mg - 72 mg por día es el intervalo de dosificación recomendado por el fabricante)
2. Modafinilo (por ejemplo, PROVIGIL[®])
 - **30 mg - 100 mg por día**
 - (200 mg - 400 mg por día es el intervalo de dosificación recomendado por el fabricante)
3. Armodafinilo (por ejemplo, NUVIGIL[®])
 - **20 mg - 100 mg por día**
 - (150 mg - 250 mg por día es el intervalo de dosificación recomendado por el fabricante)
4. Clorhidrato de dexmetilfenidato (por ejemplo, FOCALIN[®])
 - **2,5 mg - 10 mg por día**
 - (5 mg - 20 mg por día es el intervalo de dosificación recomendado por el fabricante)
5. Anfetaminas (por ejemplo, ADDERALL[®], Vyvanse[®])
 - **2,5 mg - 20 mg por día**
 - (5 mg - 40 mg por día es el intervalo de dosificación recomendado por el fabricante)
6. Clorhidrato de atomexetina (por ejemplo, Strattera[®])
 - **20 mg - 50 mg por día**
 - (40 mg - 100 mg por día es el intervalo de dosificación recomendado por el fabricante)

7. Cafeína**• 50 mg - 500 mg por día**

En un aspecto, la medicación del SNC se administra en cantidades de dosificación oral de aproximadamente 2,5 a 40 mg/día de metilfenidato, aproximadamente 5 a 20 mg/día de metilfenidato, o aproximadamente 10 a 20 mg/día de metilfenidato. En otro aspecto, la medicación del SNC se administra en cantidades de aproximadamente 30 a 100 mg/día de modafinilo, aproximadamente 30 a 50 mg/día de modafinilo, o aproximadamente 40 a 50 mg/día de modafinilo. En otro aspecto, la medicación del SNC se administra en cantidades de aproximadamente 20 a 80 mg/día de armodafinilo, aproximadamente 20 a 40 mg/día de armodafinilo, o aproximadamente 30 a 40 mg/día de armodafinilo. En otro aspecto más, la medicación del SNC se administra en cantidades de aproximadamente 2,5 a 10 mg/día de dexmetilfenidato, aproximadamente 2,5 a 5 mg/día de dexmetilfenidato, o aproximadamente 3,5 a 5 mg/día de dexmetilfenidato. En otro aspecto más, la medicación del SNC se administra en cantidades de aproximadamente 2,5 a 20 mg/día de anfetamina, aproximadamente 2,5 a 10 mg/día de anfetamina, o aproximadamente 5 a 10 mg/día de anfetamina. En otro aspecto adicional, la medicación del SNC se administra en cantidades de aproximadamente 20 a 50 mg/día de atomexetina, aproximadamente 20 a 25 mg/día de atomexetina, o aproximadamente 22,5 a 25 mg/día de atomexetina, o aproximadamente 50 a 500 mg/día de cafeína, 100 a 400 mg/día de cafeína, o aproximadamente 100 a 300 mg/día de cafeína. Se pueden incluir también dos o múltiples estimulantes del SNC en la misma composición o método y las cantidades de cada uno reducirse proporcionalmente según las enseñanzas del presente documento para obtener una cantidad de dosis baja global en el SNC que sea terapéuticamente eficaz en combinación con los micronutrientes divulgados.

Con respecto a los componentes nutrientes, estos incluyen diversos componentes, cada uno de los cuales puede clasificarse por tener funciones concretas en el régimen de tratamiento. Un primer componente se refiere a los micronutrientes que estimulan la producción de energía; sin pretender quedar vinculados a teoría alguna, los inventores creen que estos nutrientes estimulantes ayudan al fármaco del SNC a funcionar más eficazmente a las dosificaciones bajas proporcionadas por el presente documento. El segundo componente se refiere a los micronutrientes que proporcionan un "sistema de enfriamiento equilibrado" para las células; estos micronutrientes parecen disminuir la carga total de radicales libres y los niveles de estrés oxidativo, reduciendo de esta manera el potencial de efectos tóxicos y otros efectos secundarios de la medicación del sistema nervioso central.

Los nutrientes preferidos para la producción de energía de acuerdo con las enseñanzas del presente documento incluyen acetil-L-carnitina y L-tirosina. En algunos casos, el componente micronutriente estimulante de energía puede incluir además la vitamina B6 (piridoxina), y la vitamina B12 (metilcobalamina). Los nutrientes preferidos que proporcionan un efecto restaurador y equilibrante incluyen N-acetil-cisteína, ácido alfa-lipoico, y, opcionalmente, L-aurina. En algunos casos, el componente micronutriente antioxidante puede incluir además vitamina C, vitamina E, y beta-caroteno. Otros nutrientes que proporcionan un efecto restaurador y equilibrante y pueden estar incluidos opcionalmente son cinc y selenio, entre otros.

Las vitaminas y nutrientes opcionales adicionales incluyen tocoferoles mixtos, vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), niacinamida, pantotenato de calcio, colina (bitartrato), inositol, ácido fólico (folacina), ácido fólico, biotina, vitamina D3 (colicalciferol), calcio, magnesio, hierro, yodo, cobre, manganeso, potasio, cromo, molibdeno, y/o boro.

Por lo tanto, los componentes nutrientes de alta potencia adecuados para su uso en el presente documento incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de dos o más nutrientes para la estimulación de la energía (en su conjunto, el "componente micronutriente estimulante") y dos o más nutrientes para disminuir la carga de radicales libres y los niveles de estrés oxidativo (en su conjunto, el "componente micronutriente antioxidante"). Las combinaciones preferidas de componentes nutrientes incluyen, en las cantidades que se describen en el presente documento, al menos acetil-L-carnitina y L-tirosina para la producción de energía, y N-acetil-cisteína junto con ácido alfa-lipoico y, opcionalmente, L-aurina, para disminuir el estrés oxidativo. Otros nutrientes incidentales pueden incluir, por ejemplo, diversas vitaminas de alta potencia, minerales, aminoácidos, antioxidantes, cofactores, secuestrantes de radicales libres, elementos o compuestos bioquímicos que se describen a partir de ahora en el presente documento.

Las dosificaciones orales diarias adecuadas de micronutrientes incluyen, por ejemplo, acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 100 mg a 2000 mg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 100 mg a 2000 mg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 100 mg a 2000 mg, y ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 50 mg a 1000 mg, y opcionalmente L-aurina, en cantidades de aproximadamente 50 mg a 1000 mg. Otras cantidades adecuadas incluyen acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 400 mg a 1600 mg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 350 mg a 1400 mg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 250 mg a 1250 mg, y ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 150 mg a 600 mg; o acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 800 mg a 1200 mg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 700 mg a 1500 mg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 500 mg a 750 mg, y ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 300 mg a 450 mg.

En otro aspecto, las cantidades adecuadas de micronutrientes formas farmacéuticas unitarias orales individuales incluyen, por ejemplo, acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 100 mg a 150mg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 80mg a 100mg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 100 mg a 150 mg, ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 40 mg a 60 mg, y opcionalmente L-aurina en cantidades de aproximadamente 40 mg a 60 mg. En otro caso, las cantidades de dosificación adecuadas incluyen acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 90 mg a 190 mg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 70mg a 150mg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 90 mg a 190 mg, y ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 35 mg a 75 mg; o acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 60 mg a 250 mg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 50mg a 200mg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 60 mg a 250 mg, y ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 25 mg a 100 mg. Cantidades opcionales de L-aurina para dichas formas farmacéuticas incluyen, por ejemplo, 35 mg a 75 g, o 25 mg a 100 mg de L-aurina.

Las dosificaciones ilustrativas de micronutrientes para uso en el presente documento incluyen también, por ejemplo, acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 1 mg/día/kg a 27mg/día/kg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 1 mg/día/kg a 27mg/día/kg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 1 mg/día/kg a 27mg/día/kg, ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 0,5 mg/día/kg a 14mg/día/kg, y opcionalmente L-aurina, en cantidades de aproximadamente 0,5 mg/día/kg a 14 mg/día/kg. Otras dosificaciones adecuadas de micronutrientes, incluyen, por ejemplo, acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 5mg/día/kg a 23mg/día/kg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 5mg/día/kg a 20mg/día/kg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 3 mg/día/kg a 18 mg/día/kg, y ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 2 mg/día/kg a 9 mg/día/kg; o acetil L-carnitina en cantidades de aproximadamente 11 mg/día/kg a 18 mg/día/kg, L-tirosina en cantidades de aproximadamente 10 mg/día/kg a 15 mg/día/kg, N-acetil cisteína en cantidades de aproximadamente 7 mg/día/kg a 11 mg/día/kg, y ácido alfa-lipoico en cantidades de aproximadamente 4 mg/día/kg a 7 mg/día/kg.

Las composiciones nutrientes, junto con una dosis baja de medicación para el SNC, pueden proporcionarse juntas con una multivitamina diaria general y un suplemento multimineral, por ejemplo, como se muestra en la Tabla 2 siguiente.

30 TABLA 2

<u>Un (1) comprimido ilustrativo contiene:</u>	<u>Intervalo de dosificación típico: 1-8 comprimidos por día</u>		
<u>Aminoácidos antioxidantes</u>			
N-acetil cisteína	125 mg		
Ácido alfa-lipoico	50 mg		
<u>Aminoácidos estimulantes</u>			
Acetil L-carnitina	125 mg		
L-Tirosina	100 mg		
<u>Estimulante a una baja dosis farmacéutica</u>			
Metilfenidato USP	2,5 mg		
<u>Aminoácido antioxidante opcional</u>			
L-aurina	50 mg		
<u>Suplemento multivitamínico opcional:</u>			
Beta-caroteno	1.250 UI	Niacinamida	7,5 mg
Vitamina C	125 mg	Pantotenato de calcio	7,5 mg
Vitamina E (total de vitamina E)	50 UI	Colina (Bitartrato)	7,5 mg
Vitamina B-1 (Tiamina)	7,5 mg	Inositol	7,5 mg
Vitamina B-2 (Riboflavina)	7,5 mg	Ácido fólico	100 mcg
Vitamina B-6 (Piroxidina)	15 mg	Biotina	100 mcg
		Vitamina D3 (Colicalciferol)	250 UI
		Vitamina B12 (Metilcobalamina)	250 mcg
<u>Suplemento multimineral opcional:</u>			
Calcio	25 mg	Cinc	3,75 mg
Magnesio	12,5 mg	Selenio	25 mcg
Hierro	2,25 mg	Cromo	12,5 mcg
Yodo	18,75 mcg	Molibdeno	37,5 mcg
Cobre	0,25 mg	Potasio	12,5 mg

**Un (1) comprimido ilustrativo
contiene:**

Manganeso

1,25 mg

**Intervalo de dosificación típico: 1-8 comprimidos
por día**

Boro

0,25 mg

5 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "nutriente" incluya cualquiera o ambos de micronutrientes y macronutrientes. Los micronutrientes pueden incluir compuestos orgánicos o elementos químicos requeridos para los procesos bioquímicos y fisiológicos. Dichos compuestos orgánicos y elementos químicos puede incluir, por ejemplo, vitaminas, minerales, aminoácidos, antioxidantes, cofactores, secuestrantes de radicales libres, u otros compuestos bioquímicos que se utilizan para el mantenimiento, regulación o funcionamiento de los procesos bioquímicos y fisiológicos. Los macronutrientes pueden incluir compuestos orgánicos y elementos químicos que se requieren en cantidades relativamente grandes para los procesos bioquímicos y fisiológicos de un animal. Los ejemplos específicos de macronutrientes incluyen proteínas, hidratos de carbono, y grasas.

10 En el presente documento, el término "vitamina" significa un micronutriente que actúa generalmente en pequeñas cantidades en la regulación de diversos procesos metabólicos pero generalmente no sirve como fuente de energía o como una unidad de construcción. Las vitaminas se ingieren normalmente de forma regular o se almacenan en cantidad en seres humanos debido a deficiencias en la capacidad biosintética. Los ejemplos específicos de micronutrientes de vitaminas opcionales que pueden ser particularmente útiles junto con las composiciones y métodos en el presente documento incluyen vitaminas A, B, C, D y E.

20 En el presente documento, el término "mineral" significa elementos químicos cristalinos sólidos o compuestos que se producen naturalmente, homogéneos o aparentemente homogéneos y, generalmente, que son el resultado de procesos inorgánicos de la naturaleza y tienen una estructura cristalina y una composición química características. Los ejemplos específicos de minerales y elementos químicos micronutrientes opcionales que pueden ser particularmente útiles junto con las composiciones y métodos del presente documento incluyen cinc, selenio, hierro, yodo y boro.

25 En el presente documento, el término "antioxidante" significa una sustancia que se opone a la oxidación o inhibe las reacciones promovidas por, por ejemplo, oxígeno, peróxidos, o radicales libres. Los ejemplos específicos de micronutrientes antioxidantes adicionales útiles junto con las composiciones y métodos en el presente documento incluyen la vitamina C, complejo bioflavonoide, vitamina E, vitamina B6, y beta-caroteno. Los ejemplos específicos de micronutrientes cofactores útiles junto con las composiciones y métodos en el presente documento incluyen la vitamina B1, vitamina B2 y vitamina B6.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alta potencia" cuando se usa en referencia a un antioxidante, pretende indicar un antioxidante no de vitamina o un antioxidante no mineral. La fuerza o la eficacia química o medicinal de dichos antioxidantes de alta potencia en las composiciones en el presente documento puede ser, por ejemplo, mayor para reducir la oxidación, destrucción de radicales libres o reacciones químicas inducidas por estas especies químicas, en comparación con otros antioxidantes, o en comparación con una cantidad de estos mismos antioxidantes que se encuentran normalmente en los alimentos. La eficacia clínica de los antioxidantes de alta potencia como se usan en el componente nutriente en el presente documento se debe a, por ejemplo, mayores cantidades molares de antioxidantes o eficacia antioxidante potenciada resultante de combinaciones cooperativas con otros antioxidantes o nutrientes en las formulaciones en el presente documento. Los micronutrientes antioxidantes de alta potencia preferidos para su uso en el presente documento son la N-acetil cisteína y el ácido alfa-lipoico. Los ejemplos de antioxidantes de alta potencia adicionales para su uso en el presente documento incluyen L-taurina, coenzima Q10, y/o glutatión.

45 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición o su componente se refiere a una cantidad que es eficaz para un fin terapéutico previsto. Por ejemplo, en el contexto de tratar la fatiga crónica, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad que es eficaz para producir un efecto significativamente positivo sobre individuos que padecen fatiga crónica, como se demuestra en el Ejemplo siguiente. Con respecto al componente del SNC de las composiciones y métodos divulgados, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una baja cantidad de dosificación como se ha definido anteriormente en el presente documento, o cualquier cantidad suficiente para inducir una estimulación de la producción de energía en el paciente sin efectos secundarios excesivos cuando se administra junto con cantidades terapéuticamente eficaces de componentes del micronutriente estimulante y el micronutriente antioxidante, tal como se divulga en el presente documento. Con respecto a los micronutrientes estimulantes divulgados en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad suficiente para conseguir una estimulación de la producción de energía en el paciente tanto sola como cuando se administra conjuntamente con cantidades terapéuticamente eficaces del medicamento para el SNC y componentes micronutrientes antioxidantes, tal como se divulga en el presente documento. En el contexto de micronutrientes antioxidantes, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad suficiente para proporcionar una disminución en los radicales libres y el estrés oxidativo tanto sola como cuando se administra en combinación con cantidades terapéuticamente eficaces del medicamento para el SNC y componentes micronutrientes estimulantes, tal como se divulga en el presente documento.

60 En la Tabla 2 y en el Ejemplo siguiente se muestran ejemplos ilustrativos de cantidades terapéuticamente eficaces.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de nutrientes y medicaciones para el SNC pueden variar en el intervalo de dosificaciones orales ilustrativas que se muestra en el presente documento en aproximadamente un 25 % de las dosificaciones que se muestran hasta más de aproximadamente 200 % de las dosificaciones que se muestran. En un caso, la dosificación de partida puede ser de 4 píldoras por día tomadas como 2 píldoras 2x/día -teniendo cada píldora la composición nutriente que se muestra en la Tabla 2 y una baja cantidad de dosificación correspondiente de la medicación para el SNC diaria que se muestra en la Tabla 1. Sin embargo, en pacientes que son extremadamente sensibles a tomar fármacos o suplementos nutritivos prescritos, la dosificación eficaz puede ser tan baja como una píldora por día. Para pacientes que no responden a la dosificación de partida en 1-2 semanas, puede realizarse a continuación un aumento en la dosificación de tratamiento a 6 píldoras por día (tomadas como 3 píldoras 2x/día) y, si es necesario, hasta 8 píldoras por día (tomadas como 4 píldoras 2x/día -teniendo cada píldora la composición que se muestra en la Tabla 2). Por lo tanto, las dosificaciones terapéuticamente eficaces para las dosificaciones orales de uno o más de los nutrientes que se muestran en la Tabla 2 pueden ser, por ejemplo, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 o mayores de 200 % de las cantidades que se muestran en la Tabla 2. Los expertos en la materia pueden determinar cantidades eficaces diferentes de las que se ilustran anteriormente dadas las enseñanzas y las directrices proporcionadas en el presente documento.

En un caso, los componentes micronutrientes pueden incluir además un suplemento multivitamínico/mineral diario, que puede ser, por ejemplo, como se muestra en los aspectos de la Tabla 2 anterior. Por lo tanto, los componentes nutrientes pueden incluir una combinación de vitaminas, minerales, y antioxidantes de alta potencia. Los componentes nutrientes pueden incluir una combinación de vitaminas y antioxidantes minerales, vitaminas y antioxidantes de alta potencia, o minerales y antioxidantes de alta potencia. Los componentes nutrientes también pueden incluir diversas combinaciones diferentes de estos antioxidantes y pueden contener, por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco o más antioxidantes diferentes. Los antioxidantes son beneficiosos para los procesos fisiológicos debido a que aumentan la resistencia inmunitaria o las funciones de detoxificación fisiológicas en las células y tejidos. Además, las combinaciones multinutrientes son fisiológicamente beneficiosas debido a su interdependencia en varios procesos celulares. Por ejemplo, las mitocondrias de mamíferos son interdependientes en múltiples nutrientes para un funcionamiento saludable y eficaz. La administración de formulaciones multinutrientes antioxidantes puede mejorar las funciones dependientes de dichos antioxidantes así como mejorar las funciones dependientes en la interacción de antioxidantes con otros nutrientes tales como vitaminas y minerales. En algunos aspectos, las combinaciones de nutrientes incluidas como composiciones nutrientes en el presente documento pueden incluir cantidades o tipos de nutrientes que conjuntamente respaldan los papeles interdependientes de dos o más nutrientes. Un ejemplo específico de dicha interdependencia es la capacidad de la vitamina C (ascorbato) para regenerar la vitamina E (tocoferol) a partir de su estado oxidado así como ácido alfa lipoico para regenerar la vitamina C (ascorbato) a partir de su estado oxidado.

La N-acetil-cisteína (NAC) es un nutriente con una potente actividad antioxidante. El resto acetilo del aminoácido cisteína es una fuente oral biodisponible prevalente de glutatión. Glutatión es un potente antioxidante y componente del sistema enzimático de la glutatión peroxidasa.

El ácido lipoico es un potente antioxidante que se encuentra, por ejemplo, en la mitocondria. Este actúa como una coenzima en el complejo de la enzima alfa-ceto-deshidrogenasa del ciclo de Krebs para facilitar la respiración aerobia así como participar en las rutas metabólicas que regeneran los niveles de novo del ascorbato, alfa-tocoferol, y glutatión. El ácido lipoico funciona también como un potente secuestrante de radicales libres en compartimentos celulares hidrófilos e hidrófobos.

La acetil-L-carnitina es un nutriente estimulante (aminoácido). Enriquece la mezcla de combustible de las mitocondrias. El resto acetilo del aminoácido carnitina regula el transporte de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial. Potencia la función mitocondrial y la producción de energía transportando los depósitos de combustible adicionales a la mitocondria durante los momentos de estrés. Funciona también para proporcionar a la mitocondria una fuente de combustible que potencia su capacidad de producir energía en condiciones anaerobias. Se puede producir el metabolismo anaerobio, por ejemplo, cuando la cadena de transporte de electrones se desregula debido al agotamiento del ADN mitocondrial.

La L-tirosina es uno de los 20 aminoácidos que las células utilizan para sintetizar proteínas. Se considera que la fosforilación de la tirosina es una de las etapas claves en la transducción de la señal y la regulación de la actividad enzimática. La L-tirosina es también un precursor de la norepinefrina, un transmisor que ejerce un potente efecto estimulante sobre el sistema nervioso central y los sistemas endocrinos.

Las vitaminas antioxidantes que se pueden seleccionar para la inclusión en el componente micronutriente en el presente documento incluyen, por ejemplo, beta-caroteno, vitamina C, vitamina E, vitamina B6 o vitamina B12. Una o más de estas u otras vitaminas antioxidantes opcionales se pueden incluir en el componente micronutriente de las realizaciones divulgadas.

El beta-caroteno es una vitamina antioxidante que también se puede convertir a vitamina A en el hígado de los animales. Esta clase de nutrientes incluye todos aquellos definidos por el término "retinoides" e incluye aquellos descritos como retinoides. Como la vitamina A se encuentra solo en alimentos animales, el beta-caroteno proporciona

aproximadamente dos tercios de la ingesta diaria de retinoides en seres humanos. El beta-caroteno se convierte a vitamina A en el tracto gastrointestinal y el hígado. La vitamina A se usa en el cuerpo para potenciar la función retinal y la visión nocturna y juega también un papel en la formación y el mantenimiento de tejido epitelial sano, que forma la barrera primaria del cuerpo a la infección.

5 La vitamina C, o ácido ascórbico o ascorbato, es un agente reductor fuerte que puede oxidarse de forma reversible a ácido deshidroascórbico. El término vitamina C, como se usa en el presente documento, se pretende que incluya cualquiera de las diferentes lactonas enólicas de ácidos ceto-aldónicos que son estereoisómeros del ácido ascórbico. Como se ha descrito anteriormente, la vitamina C actúa en, por ejemplo, el ciclo de Krebs y una
10 deficiencia puede conducir al escorbuto. La vitamina C actúa también en la construcción y el mantenimiento de la matriz ósea, cartilago, dentina, colágeno y el tejido conectivo en general. Además, la vitamina C participa en la resistencia a las infecciones por el sistema inmunitario y la función adecuada de la glándula adrenal en reacción o resistencia al estrés.

15 La vitamina E, que se encuentra en la naturaleza como tocoferoles mezclados, es un complejo de tocoferoles oleosoluble con propiedades antioxidantes. La vitamina E juega también un papel en la protección de los ácidos grasos de la membrana celular del daño oxidativo. Los mamíferos requieren este nutriente y, en su ausencia, se asocia con infertilidad, distrofia muscular, o anomalías en el sistema vascular. El término vitamina E, como se usa en el presente documento, se pretende que incluya, cualquier compuesto químico estructuralmente similar que se
20 encuentra en la familia de tocoferoles de compuestos orgánicos.

La Vitamina 6, o clorhidrato de piridoxina o piridoxina, es un componente soluble en agua del complejo de vitamina B y juega un papel en la formación adecuada y la salud de los glóbulos rojos y los vasos sanguíneos, la función nerviosa, las encías, y los dientes. En su forma activa, el piridoxalfosfato (B6-PO₄) es una coenzima implicada en
25 muchos tipos de transaminación (metabolismo de aminoácidos) y reacciones de descarboxilación que se producen en aminoácidos, hidratos de carbono, y metabolismo graso. La vitamina B6 es también un cofactor en el funcionamiento del sistema inmunitario. Aunque no se considera generalmente como es un antioxidante, la vitamina B6 presenta propiedades antioxidantes.

30 La vitamina B12 (junto con la colina y el ácido fólico) es un factor nutritivo implicado en las reacciones de transmetilación. La vitamina B12 está implicada en la producción de glóbulos rojos y el funcionamiento de un sistema nervioso saludable.

Los minerales antioxidantes que se pueden seleccionar opcionalmente para su inclusión en el componente nutriente del presente documento incluyen, por ejemplo, cinc o selenio. Cualquiera o ambos de estos minerales así como las
35 vitaminas antioxidantes pueden estar incluidos opcionalmente en el componente micronutriente de las realizaciones divulgadas.

El cinc, tomado en la forma de picolinato, carbonato, ascorbato, o complejado con un aminoácido quelado, por ejemplo, es un mineral que presenta actividad antioxidante. El cinc se utiliza también para la actividad metabólica de
40 aproximadamente 200 o más enzimas y se considera importante para la división celular y la síntesis de ADN y polipéptidos. La deficiencia de cinc contribuye al retraso en el crecimiento; incluso la deficiencia suave puede limitar el crecimiento en niños por otra parte sanos. La funciones del cinc, por ejemplo, en el metabolismo de energía como parte del sistema enzimático de la lactato deshidrogenasa. El cinc participa también en la función inmunitaria, como
45 se evidencia por su papel en promover la sanación potenciada de la herida, y sirve como antioxidante como parte del sistema enzimático de la superóxido dismutasa.

El selenio tomado en la forma de picolinato, carbonato, ascorbato, o complejado, por ejemplo, con un aminoácido quelado, es otro mineral que tiene actividad oxidante. El selenio es un componente de los sitios activos de, por
50 ejemplo, las enzimas glutatión peroxidasa, yodotironina 5'-desyodinasas, y la tiorredoxina reductasa de mamífero. Está también presente en algunas otras selenoproteínas de mamífero. La glutatión peroxidasa y la tiorredoxina reductasa catalizan reacciones implicadas en la protección de los componentes celulares contra el daño oxidativo y los radicales libres. Por lo tanto, tanto el selenio como el cinc aumentan la actividad de las enzimas en uno o más sistemas enzimáticos antioxidantes de un individuo. El selenio juega también un papel como segunda línea de
55 defensa de la célula de mamífero contra el daño producido por peróxidos celulares. Este papel se realiza como una parte integral del sistema enzimático de la glutatión peroxidasa.

Cualquiera de los nutrientes antioxidantes descritos anteriormente así como otros conocidos en la técnica pueden estar incluidos opcionalmente en el componente nutriente de las composiciones y métodos del presente documento.
60 Además, pueden estar también incluidos otros nutrientes que funcionan, por ejemplo, en uno o más de los sistemas enzimáticos antioxidantes descritos anteriormente u otros.

Las vitaminas o minerales que pueden estar incluidos en las composiciones y regímenes de tratamiento en el presente documento incluyen vitaminas adicionales, tales como tocoferoles mezclados, vitamina B1 (tiamina),
65 vitamina B2 (riboflavina), niacinamida, pantotenato de calcio, colina (bitartrato), inositol, ácido fólico (folacina), biotina, o vitamina D3 (colicalciferol), y/o minerales adicionales, tales como calcio, magnesio, hierro, yodo, cobre,

manganeso, potasio, cromo, molibdeno o boro. Por ejemplo, se pueden incluir adicionalmente uno o más nutrientes de la categoría de las vitaminas. De manera similar, se pueden incluir adicionalmente uno o más nutrientes de la categoría de los minerales. Como alternativa, se pueden incluir adicionalmente uno o más nutrientes de las categorías de las vitaminas o los minerales en el componente micronutriente de las realizaciones divulgadas. Por lo tanto, el componente micronutriente de las realizaciones divulgadas puede incluir una cualquiera o más, así como todas la diversas combinaciones de las siguientes vitaminas o minerales: beta-caroteno, vitamina C, vitamina E, vitamina B6, vitamina B12, cinc, selenio, tocoferoles mezclados, vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), niacinamida, pantotenato de calcio, colina (bitartrato), inositol, ácido fólico (folacina), biotina, vitamina D3 (colicalciferol), calcio, magnesio, hierro, yodo, cobre, manganeso, potasio, cromo, molibdeno, y/o boro.

El calcio está presente en grandes cantidades en el cuerpo humano y se necesita, por ejemplo, para la integridad estructural, la coagulación de la sangre y el funcionamiento de las células nerviosas. El calcio es también un mineral que es de apoyo y equilibra el sistema nervioso y de esta forma es particularmente útil en algunos aspectos de las composiciones y métodos divulgados en el presente documento.

El magnesio está implicado en el metabolismo intracelular saludable de macromoléculas tales como hidratos de carbono y proteínas. Un complejo de magnesio-ATP es la forma de ATP utilizada como sustrato en muchas reacciones bioquímicas. El magnesio es un mineral que es de apoyo y equilibra el sistema nervioso y de esta forma es particularmente útil en algunos aspectos de las composiciones y métodos divulgados en el presente documento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que contiene una combinación de nutrientes y uno o más medicamentos para el SNC, y opcionalmente un transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos en la técnica. El término "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia inactiva que es adecuada para su uso en una formulación para la administración del estimulante y/o los nutrientes al SNC. Un transportador puede ser un antiadherente, aglutinante, revestimiento, disgregante, carga o diluyente, conservante (tal como un antioxidante, agente antibacteriano, o agente antifúngico), edulcorante, agente retardante de la absorción, agente humectante, agente emulsionante, tampón, y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada, tal como formas farmacéuticas líquidas, semisólidas, y sólidas. Los ejemplos de formas farmacéuticas líquidas incluyen soluciones (por ejemplo, soluciones inyectables y soluciones para infusión), microemulsión, liposoma, dispersión o suspensión. Los ejemplos de formas farmacéuticas sólidas incluyen comprimido, píldora, cápsula, microcápsula, y polvo. Una forma concreta de la composición adecuada para administrar un estimulante y composiciones nutrientes para el SNC es una forma farmacéutica sólida, tal como una píldora.

Las composiciones pueden administrarse mediante cualquier ruta entérica o ruta parenteral de administración adecuadas. Los ejemplos de rutas entéricas incluyen la ruta oral, mucosal, bucal, y rectal, o la ruta intragástrica. Los ejemplos de rutas de administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, epidural e intraesternal, subcutánea, o tópica. Las composiciones se pueden administrar usando cualquier método adecuado, tal como mediante ingestión oral, sonda nasogástrica, inyección, infusión, bomba de infusión implantable, y bomba osmótica.

En una realización preferente, la medicación estimulante del SNC a dosis baja y los componentes nutrientes se combinan en una forma farmacéutica unitaria para la ingestión oral (tal como un píldora, comprimido, cápsula, o líquido) a fin de proporcionar un tratamiento seguro y eficaz. Existe una íntima relación entre la medicación y los nutrientes, como la relación de dosificación anteriormente descrita entre los micronutrientes clave (al menos acetil L-carnitina, L-tirosina, N-acetil cisteína, y ácido alfa lipoico) y la medicación para el SNC que es beneficiosa para el éxito del tratamiento. Por lo tanto, se pueden proporcionar la medicación estimulante del SNC y las composiciones nutrientes juntas en una forma farmacéutica unitaria. Esta forma farmacéutica unitaria asegura que los pacientes están recibiendo la relación adecuada de las composiciones nutrientes y la medicación para el SNC. Por lo tanto, los componentes para el SNC y los componentes nutrientes pueden formularse como comprimidos separados o, más preferiblemente, como un comprimido combinado unitario. Las formulaciones farmacéuticas preferidas son composiciones sólidas, particularmente comprimidos y cápsulas cargadas duras o cápsulas cargadas líquidas. Se prefiere la administración oral de los componentes. De acuerdo con algunos aspectos, los pacientes pueden tomar, por ejemplo, de uno a ocho comprimidos por día como se muestra en la Tabla 2, dependiendo de su respuesta al tratamiento. En cualquier caso, en la mayoría de los casos, la medicación para el SNC se proporcionará en cantidades de dosificación diaria bajas. Las formas farmacéuticas pueden administrarse una vez por día, dos veces, o varias veces por día, y continuar durante un periodo de tratamiento hasta que desaparezcan los síntomas y/o disminuyan significativamente, normalmente 4 semanas, 8 semanas o 12 semanas, pero también pueden continuar como una medida profiláctica a largo plazo después que han desaparecido los síntomas o han disminuido significativamente, como determina el médico a cargo del tratamiento.

Pero al mismo tiempo, en un caso, una dosificación de partida para el tratamiento de pacientes que tienen SFC puede ser de 2 comprimidos (Tabla 2), por ejemplo, dos veces por día, basándose en cada respuesta de un paciente concreto, puede cambiar también la dosificación, por ejemplo, hasta 4 píldoras, dos veces por día o hasta 1 píldora,

dos veces por día. Debe entenderse que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse los regímenes de dosificación específicos a lo largo del tiempo, de acuerdo con las necesidades individuales y el criterio profesional del especialista que supervisa la administración de las composiciones. Por lo tanto, aunque un paciente puede comenzar en una dosis, esta dosis puede variarse en el tiempo a medida que cambia la dolencia del paciente.

5 El término "diario" significa que la dosificación se va a administrar al menos una vez al día. La frecuencia puede ser una vez al día, pero también puede ser más de una vez al día, con la condición que no se exceda cualquier dosificación especificada.

10 El término "combinación" significa que la dosificación diaria de cada uno del medicamento para el SNC y los componentes nutrientes se administra durante el día del tratamiento. Como se indicado anteriormente, se prefiere particularmente que los componentes de la administración se administren en el mismo momento; tanto como con una forma farmacéutica unitaria que contiene ambos componentes, como en unidades de dosificación separadas. Los componentes de la combinación se pueden administrar también en diferentes momentos durante el día, con la
15 condición de que se consiga la dosificación diaria deseada.

En un aspecto, es preferente que no exista rotura en el régimen de tratamiento durante el periodo de tratamiento. Por lo tanto, "administración continua" del medicamento para el SNC y la combinación nutriente significa que la combinación se administra al menos una vez al día durante el periodo de tratamiento completo. Los periodos de
20 tratamiento pueden variar dependiendo de los síntomas que se van a tratar. La evaluación del médico junto con la interacción del paciente ayudarán a determinar la duración del tratamiento. El régimen de dosificación puede ser indefinido, a largo plazo, a corto plazo, o los tratamientos de un plazo finito, que puede ser menor de 12 semanas, 8 semanas, o menor de 4 semanas. Se anticipa que un paciente puede saltarse, u olvidar tomar, una o unas pocas dosificaciones durante el curso de un régimen de tratamiento, sin embargo, se sigue considerando que dicho
25 paciente está recibiendo una administración continua.

La eficacia del componente nutriente está correlacionada con el nivel de pureza de los nutrientes. Mayores niveles de pureza dan como resultado una mayor actividad y, por consiguiente, pueden permitir una reducción en la cantidad incluida en una o más administraciones.

30 La medicación para el SNC y los nutrientes utilizados con las composiciones y métodos del presente documento tienen preferentemente un nivel de pureza mayor de aproximadamente el 90 %, más preferentemente mayor de aproximadamente el 95 %, y lo más preferido, mayor de aproximadamente el 98 %. Se pueden obtener estos niveles de mayor pureza mediante métodos bien conocidos en la técnica. Además, se pueden obtener niveles de pureza
35 mayores de aproximadamente el 98 % y particularmente mayores de aproximadamente el 99 % en peso total omitiendo las cargas, aglutinantes o lubricantes tales como estearatos o palmitatos. Además, otras sustancias que son bien conocidas en la técnica para inhibir, o inibir posiblemente, la absorción, la biodisponibilidad o la tolerancia de los compuestos en individuos también pueden excluirse de las formulaciones para conseguir más de aproximadamente un 98-99 % de pureza sin comprometer la actividad del componente micronutriente. Sin embargo,
40 debe entenderse que dichas cargas, aglutinantes, lubricantes u otras sustancias pueden también incluirse cuando sea deseable. Con las enseñanzas y directrices que se proporcionan en el presente documento, los expertos en la materia sabrán si utilizar composiciones nutrientes con niveles de pureza menores que los descritos anteriormente o incluir sustancias adicionales y excipientes farmacéuticamente aceptables en la formulación. En consecuencia, se pueden utilizar diversas formulaciones de transportadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la materia
45 para el envasado y la administración de nutrientes u otros compuestos químicos que se pueden administrar junto con las realizaciones descritas.

Los nutrientes para el uso en las formulaciones del presente documento se pueden obtener a partir de varias fuentes conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, los nutrientes o combinaciones individuales que satiosfacen
50 las cantidades o dosificaciones ilustradas en el presente documento pueden producirse por un fabricante comercial. Un fabricante comercial ilustrativo es Enzymatic Therapy (Green Bay WI, y que se puede encontrar en la URL enzymatictherapy.com). Además, los nutrientes se pueden purificar bioquímicamente o sintetizarse químicamente utilizando los métodos conocidos por los expertos en la materia.

55 Se pretende que el siguiente ejemplo sea ilustrativo y no limitante. Se pueden usar otros estimulantes del SNC o sus combinaciones, así como las modificaciones del calendario de dosificación y la duración, y/o es uso de unos pocos nutrientes o de nutrientes adicionales, multivitaminas y minerales, para mantener el tratamiento médico adecuado para caca conjunto de circunstancias de fatiga crónica de un paciente.

60 **Ejemplo**

Se llevó a cabo en ensayo clínico en fase IIa en Mill Valley, California. Los resultados de este ensayo clínico prospectivo abierto de 12 semanas demostraron claramente un efecto significativo positivo sobre individuos que
65 padecían de fatiga crónica.

Objetivo: investigar los efectos de un tratamiento híbrido de fármaco-nutriente utilizando una dosis baja de un

derivado de anfetamina combinado con una combinación muy potente de micronutrientes sobre la fatiga, perturbaciones de la concentración, y la calidad de vida en pacientes con síndrome de fatiga crónica (SFC).

5 Diseño del estudio: Un ensayo clínico prospectivo, abierto, de 12 semanas en 15 pacientes que cumplen con los criterios del CDC de 1994 para el síndrome de fatiga crónica y que tienen dificultades de concentración. Duración del estudio: 12 semanas. Criterios de elegibilidad: Los principales criterios de elegibilidad eran sujetos varones o mujeres que cumplieran la definición del caso del CDC de 1994 para el SFC, de 18 a 65 años de edad, y que tienen quejas subjetivas de déficits de atención y/o concentración.

10 Intervención del estudio: Se proporcionó tratamiento oral a 15 pacientes de SFC consistente en un híbrido de fármaco-nutriente que contenía los nutrientes y las dosificaciones relacionadas en la Tabla 2 excepto que el metilfenidato y los nutrientes se administraron como píldoras separadas. El tratamiento comenzó con una dosificación inicial de 4 píldoras nutrientes, más 10 mg de metilfenidato tomados 1x/día. Después de 3 días de tratamiento, se entró en contacto con los pacientes del estudio y, si habían tolerado el tratamiento sin dificultad, se aumentó a 4 píldoras nutrientes, más 10mg de metilfenidato tomados 2X/día. Esta dosificación representa las dosificaciones de nutriente y metilfenidato que se muestran en la Tabla 2 que corresponden a un total de 8 píldoras por día (4 píldoras tomadas 2X/día).

20 El tratamiento del estudio utilizó la composición que se muestra en la Tabla 2, que incluye la medicación para el SNC, los cuatro nutrientes clave, y un suplemento multivitamina/mineral de amplio espectro para mantener la atención sanitaria normal del paciente (los pacientes del estudio habían accedido previamente no ingerir ningún nutriente suplementario, vitaminas, o minerales, diferentes de los proporcionados durante el estudio).

25 El resultado primario objetivo de este estudio era una mejora clínicamente significativa en al menos la mitad de los pacientes con SFC. La mejora clínicamente significativa se define para los fines de este estudio como una mejora de ≥ 33 % de las medidas del resultado primario de la fatiga. Hasta la fecha, ningún tratamiento del SFC ha mostrado este nivel de beneficios.

30 Medidas del resultado primario: Se utilizaron tres instrumentos para evaluar la fatiga y la concentración de acuerdo con las técnicas de medición establecidas. Véase, por ejemplo, Blockmans, D., et al., "Does Methylphenidate Reduce the Symptoms of Chronic Fatigue Syndrome?" Am. J. of Medicine (2006) 119, 167.e23-167.e30.

35 Se utilizaron dos instrumentos para evaluar el cambio en la fatiga: (1) La lista de verificación de la fuerza individual (CIS) es un cuestionario de autoinforme que evalúa la gravedad de la fatiga durante las 2 semanas previas, clasificándola de 20 a 140. Para los fines de este estudio, los inventores definieron una respuesta clínicamente significativa como una disminución del 33 % en las puntuaciones de la fatiga o una puntuación en el CIS ≤ 76 , que se ha definido anteriormente como el punto de corte para la fatiga probable en empleados. Los pacientes que cumplieran estos criterios se consideraron respondedores. (2) Se usó una escala analógica visual (VAS) que medía la fatiga subjetiva como un segundo instrumento (intervalo 0 a 10).

40 Se evaluaron las perturbaciones de la concentración con la subescala de concentración del CIS (5 elementos, intervalo 5-35) por una parte, y con el VAS (intervalo 0-10) midiendo la concentración subjetiva, por la otra. Análogamente a la puntuación total del CIS, se definió la mejora clínica significativa como un 33 % de disminución de la puntuación de perturbación de la concentración en la subescala del CIS.

45 Resultados del estudio - medidas del resultado primario:

50 Fatiga: En el análisis preliminar realizado a las 4 semanas, una reducción clínicamente significativa en la fatiga, según se midió por un 33 % o más de disminución en la puntuación total del CIS, estaba presente en el 66 % de los participantes [10 de 15 respondieron significativamente] con una reducción media de los síntomas de fatiga del 33 %. En el análisis preliminar realizado a las 12 semanas, una reducción clínicamente significativa en la fatiga, según se midió por un 33 % o más de disminución en la puntuación total del CIS, estaba presente en un 100 % de los participantes [7 de 7 pacientes respondieron significativamente] con una media de reducción de los síntomas de fatiga del 41 % (véase la FIG. 1). La escala analógica visual (VAS) mostró resultados similares, que fueron consistentes con una reducción clínicamente significativa en los síntomas de fatiga en el 66 % de los pacientes del estudio [10 de 15 respondieron significativamente] con una reducción media en los síntomas de fatiga del 54 % en 55 12 semanas (véase la FIG. 2).

60 Perturbaciones de la concentración: En el análisis preliminar realizado a las 4 semanas, una reducción clínicamente significativa en las perturbaciones de la concentración, según se midió por un 33 % o más de disminución en la subpuntuación de concentración del CIS, en el 66 % de los participantes [10 de 15 respondieron significativamente] con una reducción media en los síntomas de perturbación de la concentración del 36 %. En el análisis a las 12 semanas, una reducción clínicamente significativa en los síntomas de perturbación de la concentración, según se midió por un 33 % o más de disminución en la subpuntuación de concentración del CIS, estaba presente en el 85 % de los participantes [6 de 7 pacientes respondieron significativamente] con una reducción media en los síntomas de perturbación de la concentración del 50 % a las 12 semanas (véase la FIG. 3). La escala analógica visual (VAS)

mostró resultados similares, que fueron consistentes con una reducción clínicamente significativa en los síntomas de perturbación de la concentración en un 80 % de los pacientes del estudio [12 de 15 respondieron significativamente] con una reducción media de los síntomas de perturbación de la concentración del 54 % a las 12 semanas (véase la FIG. 4).

5 Conclusiones: El tratamiento con la combinación de fármaco-nutriente y el método descrito en el presente documento mejoran significativamente la fatiga, el nivel de alerta, y las perturbaciones de la concentración en la mayoría de pacientes de SFC. El híbrido de fármaco-nutriente, el tratamiento utilizado en este estudio fue eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la fatiga y las perturbaciones de la concentración asociados con el síndrome de fatiga crónica.

10 En general, la invención y sus realizaciones se puede expresar en las siguiente cláusulas numeradas:

15 Cláusula 1: Una composición de dosificación oral para el tratamiento de la fatiga crónica, que comprende:

un estimulante del sistema nervioso central en una baja cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz;
una cantidad terapéuticamente eficaz de un micronutriente estimulante que comprende L-carnitina y L-tirosina; y
una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente micronutriente antioxidante que comprende N-acetil cisteína y ácido alfa-lipoico.

Cláusula 2: La composición de la cláusula 1, en la que la acetil L-carnitina está presente en un intervalo de 60 a 250 mg.

25 Cláusula 3: La composición de la cláusula 1, en la que la acetil L-carnitina está presente en un intervalo de 100 a 150 mg.

Cláusula 4: La composición de la cláusula 1, en la que la L-tirosina está presente en un intervalo de 50 a 200 mg.

Cláusula 5: La composición de la cláusula 1, en la que la L-tirosina está presente en un intervalo de 80 a 100 mg.

Cláusula 6: La composición de la cláusula 1, en la que la N-acetil cisteína está presente en un intervalo de 60 a 250 mg.

30 Cláusula 7: La composición de la cláusula 1, en la que la N-acetil cisteína está presente en un intervalo de 100 a 150 mg.

Cláusula 8: La composición de la cláusula 1, en la que el ácido alfa-lipoico está presente en un intervalo de 25 a 100 mg.

35 Cláusula 9: La composición de la cláusula 1, en la que el ácido alfa-lipoico está presente en un intervalo de 40 a 60 mg.

Cláusula 10: La composición de la cláusula 1, que comprende además aproximadamente 25 a 100 mg de L-aurina.

Cláusula 11: La composición de la cláusula 10, en la que la L-aurina está presente en un intervalo de 35 a 75 mg.

40 Cláusula 12: La composición de la cláusula 1, en la que el estimulante del sistema nervioso central es clorhidrato de atomexetina en una cantidad de aproximadamente 2 mg a 20 mg.

Cláusula 13: La composición de la cláusula 1, en la que el estimulante del sistema nervioso central es clorhidrato de metilfenidato en la cantidad de aproximadamente 0,75 mg a 7,5 mg.

45 Cláusula 14: La composición de la cláusula 1, en la que el estimulante del sistema nervioso central es clorhidrato de desmetilfenidato en la cantidad de aproximadamente 0,5 mg a 5 mg.

Cláusula 15: La composición de la cláusula 1, en la que el estimulante del sistema nervioso central es modafinilo en la cantidad de aproximadamente 4 mg a 40 mg.

Cláusula 16: La composición de la cláusula 1, en la que el estimulante del sistema nervioso central es armodafinilo en la cantidad de 4 mg a 40 mg.

50 Cláusula 17: La composición de la cláusula 1, en la que el estimulante del sistema nervioso central es una anfetamina en la cantidad de aproximadamente 1 mg a 10 mg.

Cláusula 18: La composición de la cláusula 1, que comprende además una o más de vitamina B6 (piridoxina) y vitamina B12.

55 Cláusula 19: La composición de la cláusula 1, que comprende además una o más de vitamina C, vitamina E, beta caroteno, cinc y selenio.

Cláusula 20: La composición de la cláusula 1, en la que la composición comprende acetil L-carnitina, L-tirosina, vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12, N-acetil cisteína, ácido alfa-lipoico, L-aurina, vitamina C, vitamina E y beta caroteno.

60 Cláusula 21: La composición de la cláusula 20, que comprende además de una o más vitaminas o minerales seleccionados entre el grupo que consiste en cinc, selenio, tocoferoles mezclados, vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), niacinamida, pantotenato de calcio, colina (bitartrato), inositol, ácido fólico (folacina), biotina, vitamina D3 (colicalciferol), calcio, magnesio, hierro, yodo, cobre, manganeso, potasio, cromo, molibdeno y boro.

65 Cláusula 22: La composición de la cláusula 1, en la que el estimulante y los componentes del micronutriente se combinan juntos en una píldora, comprimido, cápsula o forma farmacéutica líquida.

Cláusula 23: Un método para tratar la fatiga crónica en un paciente humano que comprende:

administrar una baja cantidad diaria de dosificación de un estimulante del sistema nervioso central; y administrar dosificaciones diarias terapéuticamente eficaces de acetil L-carnitina, L-tirosina, N-acetil cisteína, y ácido alfa-lipoico.

- 5
- Cláusula 24: El método de la cláusula 23, en el que la acetil L-carnitina se administra en un intervalo de 100 a 2000 mg/d.
- Cláusula 25: El método de la cláusula 23, en el que la acetil L-carnitina se administra en un intervalo de 400 a 1600 mg/d.
- 10 Cláusula 26: El método de la cláusula 23, en el que la L-tirosina se administra en un intervalo de 100 a 2000 mg/d.
- Cláusula 27: El método de la cláusula 23, en el que la L-tirosina se administra en un intervalo de 350 a 1400 mg/d.
- 15 Cláusula 28: El método de la cláusula 23, en el que la N-acetil cisteína se administra en un intervalo de 100 a 2000 mg/d.
- Cláusula 29: El método de la cláusula 23, en el que la N-acetil cisteína se administra en un intervalo de 250 a 1250 mg/d.
- Cláusula 30: El método de la cláusula 23, en la que el ácido alfa-lipoico se administra en un intervalo de 50 a 1000 mg/d.
- 20 Cláusula 31: El método de la cláusula 23, en la que el ácido alfa-lipoico se administra en un intervalo de 150 a 600 mg/d.
- Cláusula 32: El método de la cláusula 23, en la que dicha administración se realiza de forma continua durante al menos 12 semanas.
- Cláusula 33: El método de la cláusula 23, en el que la fatiga crónica está asociada con el síndrome de fatiga crónica.
- 25 Cláusula 34: El método de la cláusula 23, en el que la fatiga crónica está asociada con la fibromialgia.
- Cláusula 35: El método de la cláusula 23, en el que la fatiga crónica está asociada con una dolencia seleccionada entre el grupo de cáncer, VIH/SIDA, hepatitis B y C crónica, trastornos autoinmunitarios, enfermedad de Lyme, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos psicológicos incluyendo depresión, TDA y TDAH, esclerosis múltiple, anemia drepanocítica e insuficiencia cardiaca congestiva.
- 30 Cláusula 36: El método de la cláusula 23, en el que el estimulante del SNC, acetil L-carnitina, L-tirosina, N-acetil cisteína, y ácido alfa lipoico se administran por vía oral conjuntamente en una forma farmacéutica combinada.
- Cláusula 37: El método de la cláusula 23, en el que el estimulante del SNC comprende metilfenidato.
- Cláusula 38: El método de la cláusula 37, en el que el metilfenidato se administra en una cantidad de 2,5 al 40 mg/día.
- 35 Cláusula 39: El método de la cláusula 38, en el que el metilfenidato se administra en una cantidad menor de 20 mg/día.
- Cláusula 40: El método de la cláusula 23, en el que el estimulante del SNC comprende modafinilo.
- Cláusula 41: El método de la cláusula 37, en el que el modafinilo se administra en una cantidad de 30 al 100 mg/día.
- 40 Cláusula 42: El método de la cláusula 38, en el que el modafinilo se administra en una cantidad de 30 al 50 mg/día.
- Cláusula 43: El método de la cláusula 23, en el que el estimulante del SNC comprende armodafinilo.
- Cláusula 44: El método de la cláusula 37, en el que el armodafinilo se administra en una cantidad de 20 al 80 mg/día.
- 45 Cláusula 45: El método de la cláusula 38, en el que el armodafinilo se administra en una cantidad de 20 al 40 mg/día.
- Cláusula 46: El método de la cláusula 23, en el que el estimulante del SNC comprende dexmetilfenidato.
- Cláusula 47: El método de la cláusula 37, en el que el modafinilo se administra en una cantidad de 2,5 al 10 mg/día.
- 50 Cláusula 48: El método de la cláusula 38, en el que el modafinilo se administra en una cantidad de 2,5 al 5 mg/día.
- Cláusula 49: El método de la cláusula 23, en el que el estimulante del SNC comprende una anfetamina.
- Cláusula 50: El método de la cláusula 37, en el que la anfetamina se administra en una cantidad de 2,5 al 20 mg/día.
- 55 Cláusula 51: El método de la cláusula 38, en el que la anfetamina se administra en una cantidad de 2,5 al 10 mg/día.
- Cláusula 52: El método de la cláusula 23, en el que el estimulante del SNC comprende atomoxetina.
- Cláusula 53: El método de la cláusula 37, en el que la atomoxetina se administra en una cantidad de 20 al 50 mg/día.
- 60 Cláusula 54: El método de la cláusula 38, en el que la atomoxetina se administra en una cantidad de 20 al 25 mg/día.
- Cláusula 55: El método de la cláusula 23, en el que el estimulante del SNC comprende cafeína.
- Cláusula 56: El método de la cláusula 55, en el que la cafeína se administra en una cantidad de 15 al 200 mg/día.
- 65 Cláusula 57: El método de la cláusula 55, en el que la cafeína se administra en una cantidad de 30 al 125 mg/día.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de dosificación oral para su uso en el tratamiento de la fatiga crónica, que comprende:
 - 5 un estimulante del sistema nervioso central;
una cantidad terapéuticamente eficaz de un micronutriente estimulante que comprende acetil L-carnitina y L-tirosina; y
 - una cantidad terapéuticamente eficaz de un micronutriente antioxidante que comprende N-acetil cisteína y ácido alfa lipoico,
 - 10 en la que el estimulante del sistema nervioso central es clorhidrato de metilfenidato en la cantidad de 0,75 mg a 7,5 mg.
2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la acetil L-carnitina está presente en un intervalo de 60 a 250 mg.
- 15 3. Una composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la L-tirosina está presente en un intervalo de 50 a 200 mg.
4. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la N-acetil cisteína está presente en un intervalo de 60 a 250 mg.
- 20 5. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el ácido alfa-lipoico está presente en un intervalo de 25 a 100 mg.
- 25 6. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además de 25 a 100 mg de L-taurina.
7. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además una o más de vitamina B6 (piridoxina) y vitamina B12.
- 30 8. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además una o más de vitamina C, vitamina E, beta caroteno, cinc y selenio.
9. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la composición comprende acetil L-carnitina, L-tirosina, vitamina B6 (piridoxina), vitamina B12, N-acetil cisteína, ácido alfa-lipoico, L-taurina, vitamina C, vitamina E y beta caroteno.
- 35 10. Un estimulante del sistema nervioso central; y acetil L-carnitina, N-acetil cisteína, ácido alfa-lipoico y L-tirosina; para su uso en un método para tratar la fatiga crónica en un paciente humano:
 - 40 en donde dicho estimulante del sistema nervioso central es metilfenidato y se administra en una cantidad de 2,5 a 40 mg/día, y en donde dicha acetil L-carnitina se administra en un intervalo de 100 a 2000 mg/d;
 - L-tirosina se administra preferentemente en un intervalo de 100 a 2000 mg/d;
 - 45 N-acetil cisteína se administra en un intervalo de 100 a 2000 mg/d; y el ácido alfa-lipoico se administra en un intervalo de 50 a 1000 mg/d.
11. Un estimulante del sistema nervioso central; y acetil L-carnitina, N-acetil cisteína, ácido alfa-lipoico y L-tirosina para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la fatiga crónica está asociada a síndrome de fatiga crónica o a fibromialgia.
- 50 12. Un estimulante del sistema nervioso central; y acetil L-carnitina, N-acetil cisteína, ácido alfa-lipoico y L-tirosina para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la fatiga crónica está asociada a una dolencia seleccionada entre el grupo de cáncer, VIH/SIDA, hepatitis B y C crónicas, trastornos autoinmunitarios, enfermedad de Lyme, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos psicológicos incluyendo depresión, TDA y TDAH, esclerosis múltiple, anemia drepanocítica e insuficiencia cardiaca congestiva.
- 55 13. Un estimulante del sistema nervioso central; y acetil L-carnitina, N-acetil cisteína, ácido alfa-lipoico y L-tirosina para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 11, 12 o 13, en donde el estimulante del SNC, la acetil L-carnitina, la L-tirosina, la N-acetil cisteína y el ácido alfa lipoico, se administran por vía oral conjuntamente en una forma farmacéutica combinada.
- 60

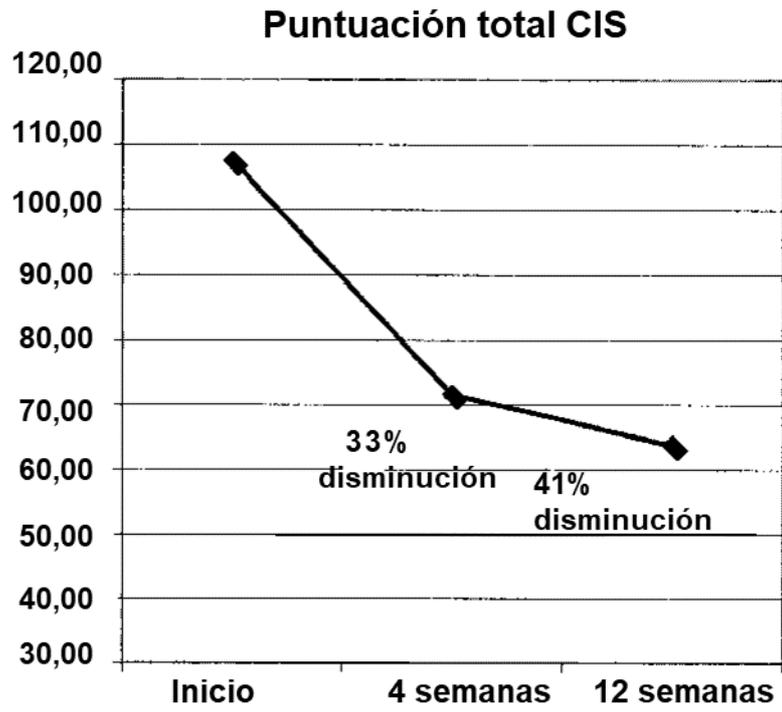


Figura 1

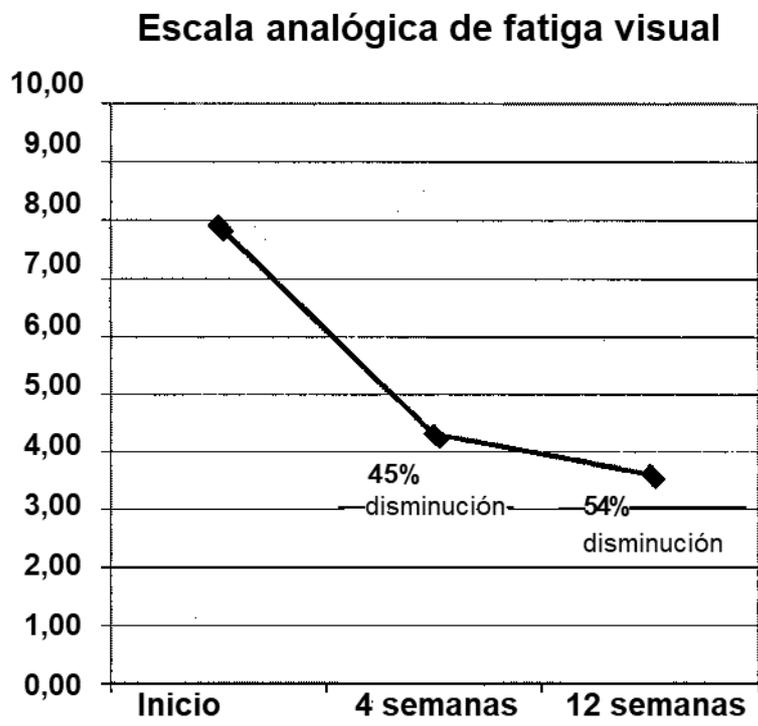


Figura 2

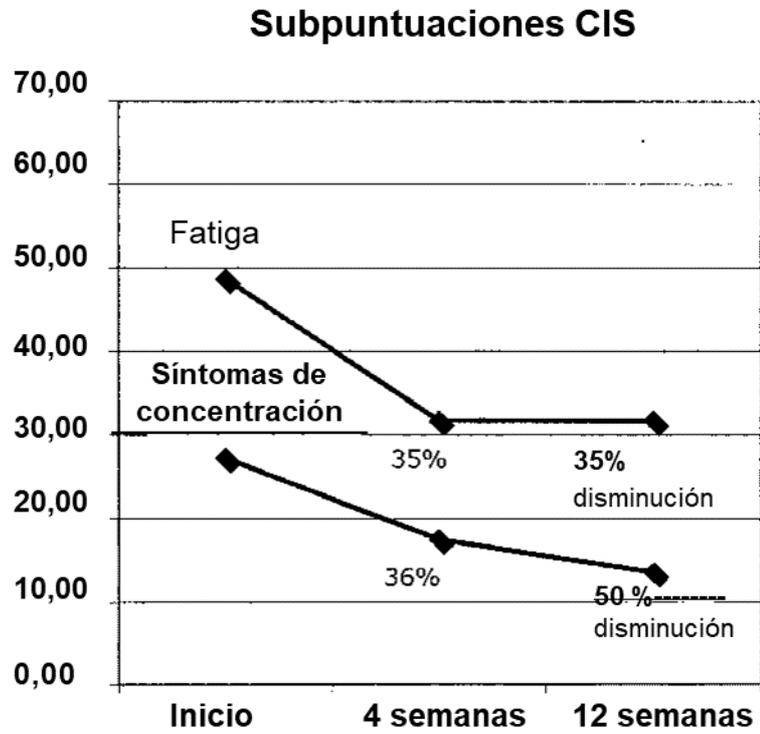


Figura 3

Escala analógica de perturbación de la concentración visual

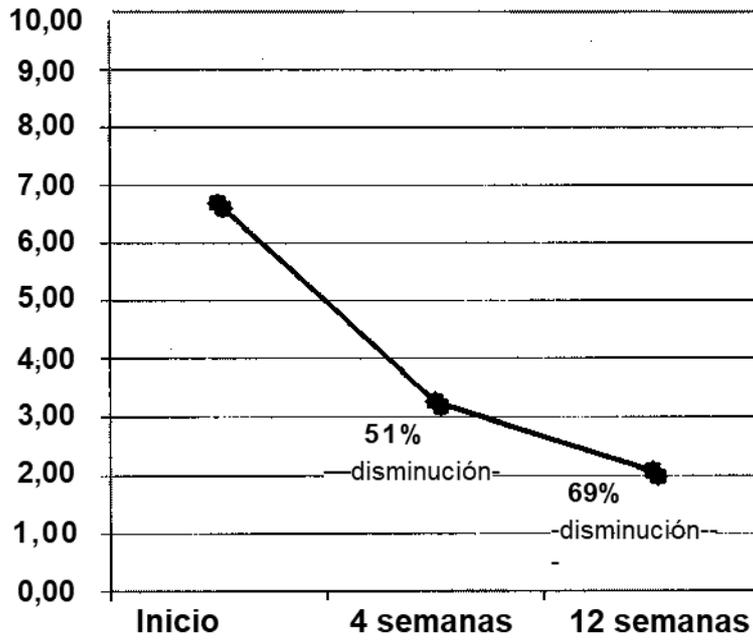


Figura 4