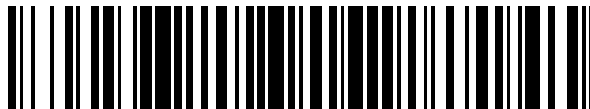


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 178**

21 Número de solicitud: 201730705

51 Int. Cl.:

**A61K 35/16** (2015.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**18.05.2017**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**19.11.2018**

71 Solicitantes:

**APC EUROPE SLU (100.0%)  
Av. Sant Julià 246-258 Políg.Ind. Congost  
08403 GRANOLLERS (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**POLO POZO, Francisco Javier;  
RUSSELL, Louis Edward;  
RODRÍGUEZ CANEL, María Carmen;  
CAMPBELL, Joy Marlene;  
CRENSHAW, Joe David ;  
MORETÓ PEDRAGOSA, Miquel;  
PÉREZ BOSQUE, Anna y  
MIRÓ MARTÍ, Lluïsa**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

54 Título: **PLASMA DE ANIMAL O FRACCIONES DEL MISMO PARA SU UTILIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE DETERIORO COGNITIVO EN SERES HUMANOS Y ANIMALES DE COMPAÑIA**

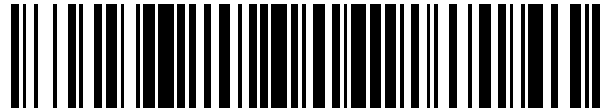
**ES 2 690 178 A1**

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 178**

21 Número de solicitud: 201730705

57 Resúmen:

Plasma de animal o fracciones del mismo para su utilización en el tratamiento de trastornos de deterioro cognitivo en seres humanos y animales de compañía. La presente solicitud se refiere a la administración de plasma, fracciones del mismo o mezclas del mismo a seres humanos o animales para tratar o mejorar de otro modo trastornos de deterioro cognitivo, incluyendo demencia (por ejemplo, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), demencia por enfermedad de Alzheimer (DEA), demencia por enfermedad de Parkinson (DEP), demencia frontotemporal y demencia por hidrocefalia de presión normal (DHPN) en seres humanos, y síndrome de disfunción cognitiva (SDC) en animales de compañía, conmoción cerebral y traumatismo craneoencefálico (TCE). En determinadas realizaciones, la invención comprende un método de tratamiento de un trastorno de deterioro cognitivo en un sujeto humano o animal de compañía, comprendiendo dicho método: administrar a dicho sujeto una o más pruebas de funcionamiento cognitivo para identificar un sujeto que padece un trastorno de deterioro cognitivo; y administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de plasma de animal; en el que dicha administración proporciona una mejora en los resultados de dicho sujeto en dichas una o más pruebas de deterioro cognitivo.

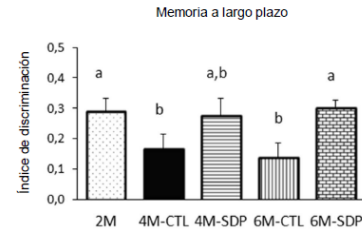


Fig. 11

**DESCRIPCIÓN**

**PLASMA DE ANIMAL O FRACCIONES DEL MISMO PARA SU UTILIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE DETERIORO COGNITIVO EN SERES HUMANOS Y ANIMALES DE COMPAÑÍA**

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención:

La presente solicitud se refiere a la administración de plasma, fracciones del mismo o mezclas del mismo a seres humanos o animales para tratar o mejorar de otro modo trastornos de deterioro cognitivo, incluyendo demencia (por ejemplo, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy [DCL], demencia por enfermedad de Alzheimer [DEA], demencia por enfermedad de Parkinson [DEP], demencia frontotemporal y demencia por hidrocefalia de presión normal [DHPN] en seres humanos, y síndrome de disfunción cognitiva (SDC) en animales de compañía), conmoción cerebral y traumatismo craneoencefálico (TCE).

15

Estado de la técnica:

La sangre completa contiene diversos tipos de células que están en suspensión en una matriz extracelular. Si se retira material celular de la sangre completa (por ejemplo, mediante centrifugación de la sangre completa en presencia de un anticoagulante), el líquido restante (es decir, la matriz extracelular de la sangre completa) es la parte de plasma. El plasma se compone principalmente de agua y proteínas disueltas, la mayoría de las cuales son albúminas, globulinas y fibrinógeno. Diversas fracciones y/o componentes proteicos pueden purificarse a partir del plasma utilizando métodos que se conocen bien y ponen en práctica habitualmente los expertos habituales en la materia. Un método de este tipo implica secar por pulverización plasma separado de sangre de animal para producir una composición secada de proteínas plasmáticas, denominada en la presente memoria plasma secado por pulverización (SDP). El plasma secado por pulverización consiste principalmente en albúmina y globulinas, junto con menores cantidades de otras proteínas o péptidos. Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, los términos "plasma", "proteínas plasmáticas" y "SDP" engloban plasma sanguíneo y/o cualquier fracción y/o componente proteico que pueda purificarse a partir del mismo.

Varios estudios de investigación con revisión externa por expertos han demostrado un impacto beneficioso sobre la respuesta inmunitaria y la función inmunitaria e intestinal en

animales alimentados con proteínas plasmáticas, tales como SDP. Por ejemplo, estudios que implicaron la exposición o infección natural por bacterias, virus o protozoos patógenos han notificado una reducción de la mortalidad y/o una mejora de los índices de salud en una variedad de especies (seres humanos, cerdos, terneros, aves de corral y gambas) alimentadas con dietas que contenían proteínas plasmáticas, tales como dietas con aporte complementario de SDP. (Torrallardona *et al.*, 2010; Petschow *et al.*, 2014; Gisbert *et al.*, 2015). Aunque el plasma secado por pulverización contiene proteína globulina, la neutralización por anticuerpos de antígenos en la luz intestinal no explica completamente las mejoras observadas en animales alimentados con proteínas plasmáticas. Varios estudios recientes han notificado también una alteración de la respuesta inmunitaria en tejido mucoso de animales alimentados con dietas con aporte complementario de SDP. (Moretó y Pérez-Bosque, 2009; Peace *et al.*, 2011; Gao *et al.*, 2010; Maijó *et al.*, 2011, 2012). Adicionalmente, el aporte complementario de SDP es habitual en pienso para cerdos de destete durante el periodo tras el destete, y la investigación publicada muestra que la adición de SDP a las dietas de los cerdos en el destete aumenta la ingesta de pienso, la tasa de crecimiento y mejorar la eficiencia alimenticia. (Coffey y Cromwell, 2001; Van Dijk, 2001; Torrallardona, 2010).

Numerosos trastornos de deterioro cognitivo son prevalentes en seres humanos y animales hoy en día, incluyendo demencia, conmoción cerebral y traumatismo craneoencefálico (TCE). (Brodaty *et al.*, 2006; Kiraly y Kiraly, 2007; Shively *et al.*, 2012; Xiong *et al.*, 2013; OMS, 2016; Heckler *et al.*, 2014).

Demencia se refiere a una categoría de enfermedades cerebrales que dan como resultado una disminución a largo plazo, y frecuentemente gradual, del funcionamiento cognitivo. A medida que la demencia se vuelve más grave, puede afectar a la capacidad del sujeto para pensar y recordar, hasta el punto de que tiene un impacto sobre el funcionamiento diario. Puede resultar demencia de numerosas enfermedades o trastornos, incluyendo demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), demencia por enfermedad de Alzheimer (DEA), demencia por enfermedad de Parkinson (DEP), demencia frontotemporal, demencia por hidrocefalia de presión normal (DHPN) y síndrome de disfunción cognitiva (SDC). Aunque cada uno de estos trastornos/enfermedades causales es distinto, la demencia resultante es similar.

La demencia vascular, también denominada demencia multiinfarto, es la segunda causa más común de demencia en seres humanos de edad avanzada, detrás de la enfermedad de Alzheimer. La demencia vascular resulta efectivamente de una falta de oxígeno y/o nutrientes a las células nerviosas del cerebro debido a una reducción del riego sanguíneo a zonas del cerebro. La disminución del riego sanguíneo resulta generalmente de vasos sanguíneos bloqueados o estrechados que pueden provocar una serie de accidentes cerebrovasculares relativamente menores.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en seres humanos y su incidencia está aumentada, afectando a aproximadamente el 10% de la población de más de 65 años y al 40% de los mayores de 85 años. Actualmente es una enfermedad irreversible. El factor iniciador, que parece necesario pero no suficiente para presentar enfermedad de Alzheimer, es la acumulación de agregados amiloides que consisten en el péptido A $\beta$  (de 42 aminoácidos de longitud). Están surgiendo ahora evidencias de que estos depósitos amiloides pueden estar presentes hasta una década antes del inicio de los síntomas cognitivos del trastorno. Una segunda etapa en la patogenia de la enfermedad es la formación de ovillos neurofibrilares intraneuronales formados a partir de formas hiperfosforiladas de la proteína de unión a microtúbulos tau. La EA está precedida comúnmente por un estado denominado deterioro cognitivo leve, que se caracteriza por pérdida de memoria leve con conservación de otras actividades cognitivas y funcionales.

El síndrome de disfunción cognitiva (SDC) en animales de compañía, tales como perros y gatos, es una alteración caracterizada por una disminución de la función cognitiva en animales de edad avanzada. Este trastorno neurodegenerativo progresivo presenta características similares a DEA. Se han desarrollado varias pruebas cognitivas para evaluar aspectos particulares del aprendizaje y la memoria de animales, que pueden emplearse en la detección, identificación y el diagnóstico de SDC. Utilizando estas pruebas, se ha demostrado el inicio de la disminución del aprendizaje y la memoria en perros de tan solo 7 años de edad, sin embargo, rara vez se detectan casos clínicos de SDC hasta la edad de 11 años o más en perros. Los animales de edad avanzada pueden presentar deterioro del aprendizaje y disminución del desempeño en actividades que requieren memoria, así como cambios conductuales.

La conmoción cerebral, también denominada traumatismo craneoencefálico leve, es una lesión en la cabeza con un deterioro temporal de algunas funciones cerebrales provocado por un traumatismo menor en la cabeza. La conmoción cerebral es a menudo el resultado de un golpe en la cabeza, tal como los resultantes de lesiones deportivas, accidentes de tráfico o caídas, pero también puede resultar de fuerzas de aceleración/desaceleración sin impacto directo. La conmoción cerebral puede dar como resultado una variedad de síntomas físicos, cognitivos y/o emocionales, que pueden variar de muy leves a relativamente graves. Los síntomas que pueden acompañar a una conmoción cerebral incluyen pérdida de consciencia, cefalea, mareo, vómitos, náuseas, falta de coordinación motora, pérdida de equilibrio, fotosensibilidad, visión borrosa, zumbido en los oídos, confusión/desorientación, dificultad para concentrarse/prestar atención, amnesia, habla incoherente, cambios conductuales, trastorno del sueño y cambios conductuales, tales como irritabilidad. Los síntomas normalmente duran varias semanas, aunque pueden persistir durante periodos de tiempo prolongados. El tratamiento actual para la conmoción cerebral implica normalmente descanso físico y cognitivo y monitorización de los síntomas.

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es daño al cerebro que resulta de una fuerza externa, tal como rápida aceleración/desaceleración, impacto, ondas expansivas o penetración por un proyectil. La función cerebral en un sujeto que padece TCE se deteriora temporal o permanentemente, aunque el daño físico al cerebro puede ser evidente o no. TCE puede clasificarse según el nivel de gravedad (o bien leve, moderado o bien grave), basándose en varios factores, tales como la escala de coma de Glasgow (que mide el nivel de consciencia basándose en varios factores), la duración de la amnesia postraumática y/o la duración de pérdida de consciencia. La gravedad de TCE también puede clasificarse según características físicas o patológicas, tales como gravedad del edema cerebral y existencia y ubicación de lesiones cerebrales focales y/o difusas. Los síntomas de TCE varían dependiendo de la gravedad del TCE y del tipo y la ubicación de la lesión en el cerebro. Los síntomas comunes incluyen pérdida de consciencia (que puede durar de solo unos cuantos segundos a >24 horas), cefalea, mareo, vómitos, náuseas, falta de coordinación motora, pérdida de equilibrio, fotosensibilidad, visión borrosa, zumbido en los oídos, confusión/desorientación, dificultad para concentrarse/prestar atención, amnesia, habla incoherente, cambios conductuales, trastornos del sueño, dilatación de la(s) pupila(s), afasia, disartria, habla farfullante, debilidad/entumecimiento de las extremidades, convulsiones y cambios conductuales, tales como irritabilidad. Los síntomas a largo plazo de

TCE de moderado a grave incluyen déficits en el sentido de la realidad a nivel social, alexitimia, déficits de atención y velocidad de procesamiento cognitivo reducida. El tratamiento a largo plazo para TCE de moderado a grave se centra generalmente en la rehabilitación que tiene como objetivo la mejora de la función independiente en el hogar y en la sociedad y ayudar al individuo afectado a adaptarse a cualquier incapacidad a largo plazo que exista.

La detección/el diagnóstico tempranos de trastornos de deterioro cognitivo, tales como demencia, conmoción cerebral y TCE, puede ayudar a reducir la gravedad en última instancia de los síntomas, reducir el tiempo de recuperación y/o ralentizar o impedir la aparición de determinados síntomas. Por ejemplo, si se diagnostica de forma temprana, los tratamientos farmacéuticos disponibles pueden ralentizar el progreso de la demencia y reducir los costes a través del retraso del ingreso en un asilo para ancianos. Véase, por ejemplo, Brodaty *et al.*, 2006. *Am J Geriatr Psychiatry* 14:5, mayo de 2006.

Existen numerosos instrumentos para detectar, identificar o diagnosticar demencia en sujetos humanos. Los expertos habituales en la materia conocen instrumentos de diagnóstico adecuados, e incluyen actualmente:

1. Examen durante siete minutos (*7-Minute Screen*)
2. Una variante corta del IQCODE (*Short IQCODE*)
3. Prueba mental abreviada (*AMT, Abbreviated Mental Test*)
4. Prueba de memoria de Bowles-Langley Technology/Ashford (*BLT/Ash*)
5. Examen cognitivo de Cambridge (*CAMCOG*)
6. El CDT puntuado utilizando la escala de Sunderland de 10 puntos
7. Examen de deterioro de la memoria (*MIS, Memory Impairment Screen*)
8. Prueba de alternancia mental (*MAT, Mental Alternation Test*)
9. Mini-Cog
10. Miniexamen del estado mental (*MMSE, Mini-Mental Status Examination*)
11. Instrumento de examen de Short y Sweet (*SASSI, Short and Sweet Screening Instrument*)
12. Prueba breve del estado mental (*STMS, Short Test of Mental Status*)
13. La prueba de deterioro cognitivo de 6 puntos (también denominada la prueba breve de Blessed y la prueba breve de orientación–memoria–concentración; *6CIT, 6-Item Cognitive Impairment Test*)

14. La evaluación de la cognición por el médico de cabecera (GPCOG, *General Practitioner Assessment of Cognition*)
  15. La escala de evaluación de demencia universal de Rowland (RUDAS41)
  16. La prueba de tiempo y cambio (T&C42)
- 5 Bene y Sepulveda, 2014; Brodaty *et al.*, 2006; Heckler *et al.*, 2014.

Mediante la evaluación de un sujeto utilizando una o más de estas pruebas o instrumentos, puede analizarse el posible deterioro cognitivo del sujeto que resulta de demencia.

- 10 Como con trastornos de deterioro cognitivo similares en seres humanos, la detección temprana de SDC en animales de compañía permite la intervención durante la fase inicial del proceso degenerativo, lo que aumenta las posibilidades de terapia. Se han desarrollado varias pruebas cognitivas para evaluar aspectos particulares del aprendizaje y la memoria de animales, que pueden emplearse en la detección, identificación y el diagnóstico de SDC.
- 15 Los expertos habituales en la materia conocen instrumentos de diagnóstico adecuados. Por ejemplo, para perros, las pruebas de evaluación cognitiva adecuadas pueden incluir el análisis de uno o más de aprendizaje mediante aproximación a recompensa y objeto, aprendizaje de discriminación de objetos y aprendizaje inverso. Estos tipos de aprendizaje y la memoria a corto plazo asociada con ellos, puede evaluarse utilizando pruebas del tipo con demora, tales como las pruebas de correspondencia con demora de la posición (DMP), de no correspondencia con demora de la posición (DNMP), de correspondencia con demora de la muestra (DMS) y de no correspondencia con demora de la muestra (DNMS), todas las
- 20 cuales las conocen bien y las emplean de manera rutinaria los expertos habituales en la materia. Mediante la evaluación del desempeño de un sujeto animal en una o más de estas
- 25 pruebas, puede analizarse el posible deterioro cognitivo del sujeto animal.

Cada una de estas pueden evaluarse utilizando un aparato que contiene una base con 3 pocillos para la colocación de la recompensa (por ejemplo, un pequeño trozo de alimento) y los objetos, así como un armazón con una cortina de lona para evitar el contacto ocular de

30 los perros con el experimentador, la recompensa y los objetos durante la preparación de las pruebas (para evitar pistas visuales), que se eleva mediante un sistema de poleas cuando se espera que el animal responda a la prueba. Los pocillos y objetos se embadurnan con alimentos para evitar pistas olfativas, y se coloca el aparato alejado cierta distancia del perro para permitir que se centre en el objeto. Los objetos también se colocan de manera



silenciosa para evitar pistas auditivas. Dependiendo de dónde se sitúe la recompensa durante la prueba, puede analizarse la capacidad del sujeto para aprender a través de un tipo distinto de aprendizaje.

- 5 Para evaluar el aprendizaje mediante aproximación a recompensa, se sitúa una recompensa en una de las paredes laterales, pero se realiza una imitación en ambos lados, y se considera una respuesta correcta la aproximación del animal solo al lado de la recompensa. Para evaluar el aprendizaje mediante aproximación a objetos, se sitúa un objeto sobre el alimento (sin contacto visual mediante la utilización de la cortina), y se considera una  
10 respuesta correcta la aproximación del animal solo al lado del objeto. Para evaluar el aprendizaje de discriminación de objetos, se sitúan al azar dos objetos distintos (por ejemplo, objetos de diferentes colores y/o formas), y el animal debe aprender a aproximarse solo a uno de los objetos presentados para obtener la recompensa. Para evaluar el aprendizaje inverso, se repite la prueba de aprendizaje de discriminación de objetos, pero el  
15 objeto no recompensado previamente en el aprendizaje de discriminación se vincula al alimento, y el animal debe aprender a aproximarse al nuevo objeto con recompensa.

Para cada una de las pruebas del tipo con demora, un ensayo consiste en dos presentaciones separadas por una demora para someter a prueba la capacidad del animal  
20 para aprender y retener el conocimiento aprendido durante un periodo dado. Por ejemplo, en la prueba DMP realizada con un perro, puede situarse una recompensa bajo un objeto en un lado (sin contacto visual). Después de obtener el perro la recompensa, se coloca una cortina y se inicia una demora de 10 segundos. Después de esta demora, se sitúan dos objetos idénticos delante del perro y se espera que el perro encuentre la recompensa en la posición  
25 recompensada previamente. En la prueba DNMP, durante la segunda presentación, se espera en su lugar que el perro encuentre la recompensa en la posición no recompensada previamente. En la prueba DMS, se sitúa una recompensa bajo un objeto de muestra en el pocillo central (sin contacto visual). Después de obtener el perro la recompensa, se inicia una demora de 10 segundos en la que el objeto está fuera del campo visual del animal,  
30 luego se presentan tanto el objeto original como uno nuevo en posiciones aleatorias laterales, y se espera que el perro localice el alimento bajo el objeto original. En la prueba DNMS, durante la segunda presentación, se espera en su lugar que el perro encuentre la recompensa bajo el nuevo objeto.

De manera similar, existen numerosos instrumentos de diagnóstico bien conocidos para detectar, identificar o diagnosticar conmoción cerebral, y un experto habitual en la materia podría seleccionar fácilmente un instrumento apropiado. Por ejemplo, la prueba ImPACT es actualmente una prueba de diagnóstico ampliamente utilizada que está diseñada específicamente para la gestión de conmoción cerebral de ámbito deportivo. ImPACT mide el funcionamiento cognitivo, tal como memoria verbal, visual y de trabajo; velocidad de procesamiento visual; tiempo de reacción; y eficiencia cognitiva. Otros métodos de diagnóstico que se utilizan actualmente para identificar una conmoción cerebral incluyen la herramienta normalizada de evaluación de la conmoción cerebral (SCAT1 o SCAT2), exploración clínica, pruebas de equilibrio, escala de clasificación de conmoción cerebral, pruebas neurocognitivas computerizadas y la evaluación normalizada de la conmoción cerebral (SAC). Mediante la evaluación de un sujeto utilizando una o más de estas pruebas, puede analizarse el posible deterioro cognitivo del sujeto.

15 Sigue habiendo la necesidad en la técnica de tratamientos mejorados para trastornos de deterioro cognitivo.

#### SUMARIO DE LA INVENCION:

En un aspecto, la presente solicitud se refiere a un método de tratamiento de un trastorno de deterioro cognitivo en un sujeto humano o animal de compañía, comprendiendo dicho método:

- a. administrar a dicho sujeto una o más pruebas de funcionamiento cognitivo para identificar un sujeto que padece un trastorno de deterioro cognitivo; y
- b. administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de plasma de animal;

en el que dicha administración proporciona una mejora en los resultados de dicho sujeto en dichas una o más pruebas de deterioro cognitivo.

En determinadas realizaciones, la composición de plasma de animal se deriva de plasma de animal de uno o más animales seleccionados del grupo que consiste en animales porcinos, bovinos, ovinos, equinos y aviares.

En determinadas realizaciones, la composición de plasma de animal se administra a una dosis de 5 mg a 100 g al día. En realizaciones adicionales, la composición de plasma de

animal se administra a una dosis de 50 mg a 50 g al día. En realizaciones adicionales, la composición de plasma de animal se administra a una dosis de 100 mg a 10 g al día. Todavía en realizaciones adicionales, la composición de plasma de animal se administra a una dosis de 500 mg a 5 g al día.

5

En determinadas realizaciones, la composición de plasma de animal se administra a una dosis de 10 mg a 1 g por kg de peso corporal del animal que va a tratarse al día. En realizaciones adicionales, la composición de plasma de animal se administra a una dosis de 10-500 mg por kg de peso corporal del animal que va a tratarse al día. En realizaciones adicionales, la composición de plasma de animal se administra a una dosis de 15-200 mg por kg de peso corporal del animal que va a tratarse al día. Todavía en realizaciones adicionales, la composición de plasma de animal se administra a una dosis de 25-100 mg por kg de peso corporal del animal que va a tratarse al día.

10

En determinadas realizaciones, la composición de plasma de animal se administra durante al menos 3 meses. En otras realizaciones, la composición de plasma de animal se administra durante al menos 6 meses. En realizaciones adicionales, la composición de plasma de animal se administra durante al menos 9 meses. En realizaciones adicionales, la composición de plasma de animal se administra durante al menos 12 meses.

20

En determinadas realizaciones, el trastorno de deterioro cognitivo se selecciona del grupo que consiste en trastornos de demencia, conmoción cerebral y traumatismo craneoencefálico. En realizaciones particulares, el trastorno de deterioro cognitivo es una conmoción cerebral. En otras realizaciones, el trastorno de deterioro cognitivo es un traumatismo craneoencefálico. En realizaciones adicionales, el trastorno de deterioro cognitivo es un trastorno de demencia. En realizaciones adicionales, el trastorno de deterioro es demencia por enfermedad de Alzheimer. En realizaciones adicionales, el trastorno de deterioro cognitivo es demencia por enfermedad de Parkinson. Todavía en realizaciones adicionales, el trastorno de deterioro cognitivo es demencia vascular.

25

30

En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal de compañía seleccionado del grupo que consiste en animales caninos, felinos o equinos. En otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En determinadas realizaciones, la composición de plasma de animal se administra como aerosol farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, el aerosol farmacéuticamente aceptable se administra a través de un nebulizador. En realizaciones adicionales, la composición de plasma de animal se administra por vía oral. En realizaciones adicionales, la  
5 composición de plasma de animal se administra en alimentos.

En determinadas realizaciones, la mejora en los resultados de dicho sujeto en dichas una o más pruebas de deterioro cognitivo comprende una mejora de la memoria a corto plazo. En otras realizaciones, la mejora en los resultados de dicho sujeto en dichas una o más  
10 pruebas de deterioro cognitivo comprende una mejora de la memoria a largo plazo.

En determinadas realizaciones, la composición de plasma de animal comprende el 70-90% en peso de proteína. En realizaciones particulares, la composición de plasma de animal comprende:

- 15 a. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,4-5,6%, aproximadamente el 2,0-3,5%, aproximadamente el 2,5-3,0%, aproximadamente el 2,7-2,9% o aproximadamente el 2,8% en peso de alfa-2 macroglobulina;
- b. aproximadamente el 1,0-5,5%, aproximadamente el 1,3-5,2%, aproximadamente el 1,8-3,3%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,5-2,7% o  
20 aproximadamente el 2,6% en peso de transferrina;
- c. aproximadamente el 0,1-1,0%, aproximadamente el 0,18-0,76%, aproximadamente el 0,2-0,55%, aproximadamente el 0,3-0,45%, aproximadamente el 0,36-0,40% o aproximadamente el 0,38% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- 25 d. aproximadamente el 0,1-2,0%, aproximadamente el 0,4-1,6%, aproximadamente el 0,5-1,2%, aproximadamente el 0,7-0,9% o aproximadamente el 0,8% en peso de alfa-1-glicoproteína;
- e. aproximadamente el 5-30%, aproximadamente el 7-28%, aproximadamente el 10-20%, aproximadamente el 12-16% o aproximadamente el 14% en peso de IgG;
- 30 f. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,25-5,0%, aproximadamente el 1,5-3,25%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,3-2,7% o aproximadamente el 2,5% en peso de IgA;

- g. aproximadamente el 0,5-5,0%, aproximadamente el 0,6-4,0%, aproximadamente el 0,75-3,0%, aproximadamente el 1,0-2,0%, aproximadamente el 1,3-1,7% o aproximadamente el 1,5% en peso de IgM; y
- h. aproximadamente el 25-80%, aproximadamente el 30-70%, aproximadamente el 35-60%, aproximadamente el 40-50%, aproximadamente el 42-48% o aproximadamente el 45% en peso de albúmina.

En otras realizaciones particulares, la composición de plasma de animal comprende:

- a. el 2,0-3,5% en peso de alfa-2 macroglobulina;
- b. el 2,0-3,0% en peso de transferrina;
- 10 c. el 0,3-0,45% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- d. el 0,5-1,2% en peso de alfa-1-glicoproteína;
- e. el 10-20% en peso de IgG;
- f. el 1,5-3,25% en peso de IgA;
- g. el 0,75-3,0% en peso de IgM; y
- 15 h. el 40-50% en peso de albúmina.

En determinadas realizaciones, la composición de plasma de animal comprende el 90-95% en peso de proteína. En realizaciones particulares, la composición de plasma de animal comprende:

- 20 a. aproximadamente el 1,0-9,0%, aproximadamente el 2,0-8,0%, aproximadamente el 3,0-6,0%, aproximadamente el 3,5-5,0%, aproximadamente el 3,7-4,3% o aproximadamente el 4,0% en peso de alfa-2 macroglobulina;
- b. aproximadamente el 2-18%, aproximadamente el 3-15%, aproximadamente el 3,5-12%, aproximadamente el 4-10%, aproximadamente el 5-9%,  
25 aproximadamente el 6-8% o aproximadamente el 7% en peso de transferrina;
- c. aproximadamente el 0,1-1,0%, aproximadamente el 0,2-0,8%, aproximadamente el 0,25-0,6%, aproximadamente el 0,3-0,5%, aproximadamente el 0,38-0,42% o aproximadamente el 0,4% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- d. aproximadamente el 0,1-2,0%, aproximadamente el 0,35-1,5%, aproximadamente el 0,4-1,3%, aproximadamente el 0,5-1,1%, aproximadamente el 0,6-0,8% o  
30 aproximadamente el 0,7% en peso de alfa-1-glicoproteína;
- e. aproximadamente el 25-75%, aproximadamente el 30-75%, aproximadamente el 35-70%, aproximadamente el 40-65%, aproximadamente el 45-62%, aproximadamente el 50-60% o aproximadamente el 55% en peso de IgG;

- f. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,25-5,0%, aproximadamente el 1,5-3,25%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,3-2,7% o aproximadamente el 2,5% en peso de IgA;
  - g. aproximadamente el 2,5-10%, aproximadamente el 3-9%, aproximadamente el 3,25-8%, aproximadamente el 3,5-7%, aproximadamente el 4-6%, aproximadamente el 4,5-5,5%, o aproximadamente el 5% en peso de IgM; y
  - h. aproximadamente el 2,5-25%, aproximadamente el 5-20%, aproximadamente el 7-15%, aproximadamente el 8-12%, aproximadamente el 9-11% o aproximadamente el 10% en peso de albúmina.
- 10 En otras realizaciones particulares, la composición de plasma de animal comprende:
- a. el 3,0-6,0% en peso de alfa-2 macroglobulina;
  - b. el 4-10% en peso de transferrina;
  - c. el 0,25-0,6% en peso de proteína de unión a vitamina D;
  - d. el 0,4-1,3% en peso de alfa-1-glicoproteína;
  - 15 e. el 40-65% en peso de IgG;
  - f. el 1,5-3,25% en peso de IgA;
  - g. el 3,5-7% en peso de IgM; y
  - h. el 7-15% en peso de albúmina.
- 20 En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores para su utilización en el tratamiento de un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. En determinadas realizaciones, el trastorno de deterioro cognitivo se selecciona del grupo que consiste en trastornos de demencia,
- 25 conmoción cerebral y traumatismo craneoencefálico.

En determinadas realizaciones, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en el tratamiento de un trastorno de demencia en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. En realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en el tratamiento de demencia senil en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. En otras realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los

anteriores se utilizan en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. En realizaciones particulares adicionales, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en el

5 tratamiento de demencia vascular en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. En realizaciones adicionales particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en el tratamiento de demencia por enfermedad de Parkinson en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha

10 diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. Todavía en realizaciones particulares adicionales, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en el tratamiento de conmoción cerebral en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba

15 disponible. En realizaciones adicionales particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en el tratamiento de traumatismo craneoencefálico leve (TCEI) en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

20

En determinadas realizaciones, la prueba se selecciona del grupo que consiste en: examen durante siete minutos, una variante corta del IQCODE, prueba mental abreviada, prueba de memoria de Bowles-Langley Technology/Ashford, examen cognitivo de Cambridge, el CDT puntuado utilizando la escala de Sunderland de 10 puntos, examen de deterioro de la

25 memoria, prueba de alternancia mental, Mini-Cog, miniexamen del estado mental, instrumento de examen de Short y Sweet, prueba breve del estado mental, la prueba de deterioro cognitivo de 6 puntos, la evaluación de la cognición por el médico de cabecera, la escala de evaluación de demencia universal de Rowland, prueba de tiempo y cambio, prueba de correspondencia con demora de la posición, prueba de no correspondencia con

30 demora de la posición, prueba de correspondencia con demora de la muestra, prueba de no correspondencia con demora de la muestra, prueba ImPACT, herramienta normalizada de evaluación de la conmoción cerebral y evaluación normalizada de la conmoción cerebral.

En realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en el tratamiento del aumento de la actividad motora en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. En otras realizaciones particulares, 5 el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en la mejora de la memoria a corto plazo en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. En realizaciones particulares adicionales, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en la mejora de la memoria a largo plazo 10 en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible. En realizaciones adicionales particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se utilizan en el tratamiento del deterioro de las funciones cognitivas en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno 15 de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

En realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se administran en un aerosol farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los 20 anteriores se administra a través de un nebulizador. En realizaciones particulares adicionales, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se administran por vía oral. En realizaciones adicionales particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se administran en alimentos.

25 En realizaciones particulares, la dosis es de entre 5 mg y 100 g al día. En otras realizaciones particulares, la dosis es de entre 10 mg y 1 g por kg de peso corporal del ser humano o animal que va a tratarse al día.

En realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de 30 los anteriores están en forma secada. En otras realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores están en forma líquida. En realizaciones particulares adicionales, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores están en forma de pasta.



En determinadas realizaciones, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se derivan del grupo de animales formado por animales porcinos, bovinos, ovinos, equinos y aviares.

5 En realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores son una fracción de plasma o una mezcla de los anteriores que comprende al menos el 15% en peso de IgG. En otras realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores son una fracción de plasma o una mezcla de los anteriores que comprende el 4% en peso o menos de IgA.

10

En realizaciones particulares, los animales de compañía son animales del grupo de los animales caninos, felinos o equinos. En otras realizaciones particulares, el plasma de animal, fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores son para su utilización en el tratamiento de un ser humano.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS:

Pueden observarse otras ventajas y características de la invención a partir de la siguiente descripción en la que se describen realizaciones preferidas no limitativas de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

20

La figura 1 proporciona la evolución del peso corporal de ratones de control (SAMR1) y de experimentación (SAMP8), con o sin aporte complementario de SDP.

La figura 2 proporciona la ingesta de alimentos de ratones de control y de experimentación.

25 Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n= 20-30 ratones).

La figura 3 proporciona un dendrograma de actividad motora.

30 La figura 4 proporciona el diseño experimental y los grupos utilizados para estudiar la función cognitiva.

La figura 5 proporciona una imagen de un laberinto para la prueba NOR.

La figura 6 proporciona la ingesta de alimentos de ratones de control y de experimentación. Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n=34-40 ratones).

La figura 7 proporciona la evolución del peso corporal de ratones SAMP8, con o sin aporte  
5 complementario de SDP. Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n=9-19 ratones). Las medias con una letra común difieren,  $P < 0,1$ .

La figura 8 proporciona la preferencia de exploración de los grupos de experimentación. Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n=10-13 ratones).

10

La figura 9 proporciona el índice de exploración a los 5 min del ensayo de adquisición. Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n=10-13 ratones). Las medias con una letra común difieren,  $P < 0,1$ .

15 La figura 10 proporciona el índice de discriminación para cada uno de los grupos de experimentación en el primer ensayo de retención, que evaluó la retención de memoria a corto plazo. Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n=10-13 ratones). Las medias con una letra común difieren,  $P < 0,1$ .

20 La figura 11 proporciona el índice de discriminación para cada uno de los grupos de experimentación en el segundo ensayo de retención, que evaluó la retención de memoria a largo plazo. Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n=10-13 ratones). Las medias con una letra común difieren,  $P < 0,1$ .

25 La figura 12 proporciona el porcentaje de ratones que se determinó que presentan y carecen de suficiente memoria a corto plazo en cada uno de los grupos de experimentación en el primer ensayo de retención (n=10-13 ratones).

La figura 13 proporciona el porcentaje de ratones que se determinó que presentan y carecen  
30 de suficiente memoria a largo plazo en cada uno de los grupos de experimentación en el segundo ensayo de retención (n=10-13 ratones).

La figura 14 proporciona la expresión de sinaptofisina en la corteza (panel A) y en el hipocampo (panel B) para ratones en los grupos con SDP de 2 meses, de 6 meses de

control y de 6 meses. Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n = 6-8 ratones). Las medias con una letra común difieren,  $P < 0,01$ .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION:

5 Pueden ponerse en práctica realizaciones sin los aspectos teóricos presentados. Además, los aspectos teóricos se presentan con el entendimiento de que las realizaciones no están restringidas por ninguna teoría presentada.

10 A menos que se definan de otro modo, todos los términos (incluyendo los términos técnicos y científicos) utilizados en la presente memoria presentan el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la materia. Se entenderá además que los términos, tales como los definidos en diccionarios utilizados comúnmente, deben interpretarse como que presentan un significado que concuerda con su significado en el contexto de la técnica relevante y no se interpretarán en un sentido idealizado o demasiado formal a menos que se  
15 defina así expresamente en la presente memoria.

La terminología utilizada en la presente memoria es con el propósito de describir realizaciones particulares únicamente y no pretende ser limitativa. Tal como se utiliza en la presente memoria, las formas en singular “un(o)”, “una” y “el/la” pretenden incluir también  
20 formas en plural, a menos el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “una dosis” o “la dosis” también incluye una pluralidad de dosis. Adicionalmente, tal como se utiliza en la presente memoria, el término “comprende” pretende indicar una lista no exhaustiva de componentes o etapas, indicando por tanto que la composición o el método dado incluye las etapas o componentes enumerados y también  
25 puede incluir etapas o componentes adicionales no enumerados específicamente. Como ejemplo, un peso de núcleo “que comprende SBI” también puede incluir componentes adicionales, tales como aromatizantes, colorantes, etc. El término “que comprende” también pretende englobar realizaciones “que consisten esencialmente en” y “que consisten en” las etapas o los componentes enumerados. De manera similar, el término “que consisten  
30 esencialmente en” también pretende englobar realizaciones “que consisten en” las etapas o los componentes enumerados. Además, en la medida en que se utilizan los términos “que incluyen”, “incluye”, “que presentan”, “presenta”, “con”, o variantes de los mismos o bien en la descripción detallada y/o o bien en las reivindicaciones, tales términos pretenden ser incluyentes de manera similar al término “que comprende”.

La cita de intervalos de valores en la presente memoria se pretende meramente que sirva como método abreviado de hacer referencia individualmente a cada valor independiente que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique de otro modo en la presente memoria, y cada valor independiente se incorpora en la memoria descriptiva como si se citase individualmente en la presente memoria. La utilización de todos y cada uno de los ejemplos, o la redacción a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionada en la presente memoria, pretenden meramente ilustrar mejor la invención y no representa una limitación del alcance de la invención a menos que se reivindique de otro modo. Ninguna redacción en la memoria descriptiva debe interpretarse que indica que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

El término “aproximadamente” o “de manera aproximada” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto habitual en la materia, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, de las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, según la práctica en la técnica. De manera alternativa, “aproximadamente” puede significar un intervalo de  $\pm 10\%$  del valor al que se hace referencia. En otras realizaciones, el término “aproximadamente” indica que el número difiere del número dado en menos del 9%, el 8%, el 7%, el 6%, el 5%, el 4%, el 3%, el 2% o el 1%.

*Composiciones de proteínas plasmáticas:*

La presente solicitud se refiere a los efectos de la administración de composiciones de proteínas plasmáticas, tales como SDP, sobre el deterioro cognitivo. Pueden obtenerse composiciones de proteínas plasmáticas útiles en la presente invención a partir de cualquier fuente animal adecuada. Preferiblemente el plasma de animal, fracciones del mismo o mezclas del mismo se derivan del grupo de animales formado por animales porcinos, bovinos, ovinos, equinos y aviares.

Pueden purificarse diversas fracciones y/o componentes proteicos a partir del plasma utilizando métodos que conocen bien y ponen en práctica comúnmente los expertos habituales en la materia. Por ejemplo, pueden obtenerse concentrados de globulina mediante secado por pulverización, liofilización, o cualquier otro método de secado. Un

método preferido implica secar por pulverización plasma separado de sangre de animales para producir una composición secada de proteínas plasmáticas, denominada en la presente memoria plasma secado por pulverización (SDP). El plasma secado por pulverización consiste principalmente en albúmina y globulinas, junto con cantidades  
5 menores de otras proteínas o péptidos. Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, los términos “plasma”, “proteínas plasmáticas” y “SDP” pueden utilizarse indistintamente y engloban plasma sanguíneo y/o cualquier fracción y/o componente proteico que pueda purificarse a partir del mismo.

10 Las proteínas plasmáticas utilizadas de la presente solicitud pueden utilizarse en cualquier forma adecuada, incluyendo formas tanto secadas como líquidas. En determinadas realizaciones, las composiciones utilizadas en esta solicitud pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, ampollas para uso oral, polvo granulado, crema, tanto como  
15 componente único como asociadas con otros excipientes o compuestos activos, o incluso como aditivo de piensos. En determinadas realizaciones, las composiciones de proteínas plasmáticas descritas en la presente memoria pueden proporcionarse o administrarse en forma de polvo, en algunos casos en suspensión o disueltas en un líquido adecuado, tal como agua, solución salina o leche. La composición de proteínas plasmáticas puede combinarse con un portador farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o excipiente  
20 líquido adecuado y un aditivo o aditivos auxiliares opcionales. Los vehículos y excipientes líquidos son convencionales y están disponibles comercialmente. Ejemplos ilustrativos de los mismos son agua destilada, solución salina fisiológica, disoluciones acuosas de dextrosa, y similares. En general, además de los compuestos activos, las composiciones de esta invención pueden contener excipientes y agentes auxiliares adecuados que facilitan el  
25 procesamiento de los compuestos activos para dar preparaciones que pueden utilizarse a nivel farmacéutico. En determinadas realizaciones, las proteínas plasmáticas también pueden microencapsularse, protegiéndose de ese modo y estabilizándolas frente a la alta temperatura, los oxidantes, la humedad similar al pH, etc.

30 En una realización de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene al menos aproximadamente el 10% en peso de Ig. En otras realizaciones, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 80% en peso de Ig. En realizaciones adicionales, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 12% hasta aproximadamente el 75%, desde

aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 70%, desde aproximadamente el 18% hasta aproximadamente el 65%, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60%, desde aproximadamente el 22% hasta aproximadamente el 65% o desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 50% en peso de Ig. En otras  
 5 realizaciones de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene al menos aproximadamente el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 16%, el 17%, el 18%, el 19%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45%, el 50%, el 55%, el 60%, el 65%, el 70%, el 75% o el 80% en peso de Ig. En realizaciones adicionales de la invención, la composición de proteínas  
 10 plasmáticas contiene menos de aproximadamente el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 16%, el 17%, el 18%, el 19%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45%, el 50%, el 55%, el 60%, el 65% el 70%, el 75% o el 80% en peso de Ig.

15 En una realización de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene al menos aproximadamente el 10% en peso de IgG. En otras realizaciones, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 80% en peso de IgG. En realizaciones adicionales, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 12% hasta aproximadamente el 75%, desde  
 20 aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 70%, desde aproximadamente el 18% hasta aproximadamente el 65%, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 60%, desde aproximadamente el 22% hasta aproximadamente el 65% o desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 50% en peso de IgG. En otras realizaciones de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene al menos  
 25 aproximadamente el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 16%, el 17%, el 18%, el 19%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45%, el 50%, el 55%, el 60%, el 65% el 70%, el 75% o el 80% en peso de IgG. En realizaciones adicionales de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene menos de aproximadamente el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%,  
 30 el 15%, el 16%, el 17%, el 18%, el 19%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45%, el 50%, el 55%, el 60%, el 65% el 70%, el 75% o el 80% en peso de IgG.

En una realización de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% en peso de IgA. En otras realizaciones de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9% o el 10% en peso de IgA. En realizaciones adicionales de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene al menos aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9% o el 10% en peso de IgA. Todavía en realizaciones adicionales de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene menos de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9% o el 10% en peso de IgA. En realizaciones adicionales, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 3%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 4%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 6%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 7%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 8%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 9%, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 4%, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 6%, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 8%, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 6%, desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 9% o desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 10% en peso de IgA. En una realización adicional, la composición de proteínas plasmáticas contiene aproximadamente el 1% en peso de IgA. En una realización particular, la composición de proteínas plasmáticas contiene el 2% en peso o menos de IgA

25

En una realización de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 10% en peso de IgM. En otras realizaciones de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene al menos aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9% o el 10% en peso de IgM. En realizaciones adicionales de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene menos de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9% o el 10% en peso de IgM. En otras realizaciones de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9% o el 10% en peso de IgM. En realizaciones

30

adicionales, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 3%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 4%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 6%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 7%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 8%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 9%, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 4%, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 6%, desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 8%, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 10%, desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 6%, desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 9% o desde aproximadamente el 8% hasta aproximadamente el 10% en peso de IgM. En una realización adicional, la composición de proteínas plasmáticas contiene aproximadamente el 5% en peso de IgM.

15

En una realización de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 80% en peso de albúmina. En otras realizaciones de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene al menos aproximadamente el 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45%, el 50%, el 55%, el 60%, el 65%, el 70%, el 75% o el 80% en peso de albúmina. En otras realizaciones de la invención, la composición de proteínas plasmáticas contiene menos de aproximadamente el 10%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45%, el 50%, el 55%, el 60%, el 65%, el 70%, el 75% o el 80% en peso de albúmina. En realizaciones adicionales, la composición de proteínas plasmáticas contiene desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 75%, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 75%, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 70%, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 65%, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 60% o desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 55% en peso de albúmina. En realizaciones particulares, la composición de proteínas plasmáticas comprende aproximadamente el 45-55% de albúmina en peso.

30

En otras realizaciones, la composición de proteínas plasmáticas comprende el 65-95% en peso de proteína, y en realizaciones adicionales, la composición de proteínas plasmáticas



comprende el 70-90% en peso de proteína. En determinadas realizaciones, el componente proteico de la composición de proteínas plasmáticas comprende

- 5 a. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,4-5,6%, aproximadamente el 2,0-3,5%, aproximadamente el 2,5-3,0%, aproximadamente el 2,7-2,9% o aproximadamente el 2,8% en peso de alfa-2 macroglobulina;
- b. aproximadamente el 1,0-5,5%, aproximadamente el 1,3-5,2%, aproximadamente el 1,8-3,3%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,5-2,7% o aproximadamente el 2,6% en peso de transferrina;
- 10 c. aproximadamente el 0,1-1,0%, aproximadamente el 0,18-0,76%, aproximadamente el 0,2-0,55%, aproximadamente el 0,3-0,45%, aproximadamente el 0,36-0,40% o aproximadamente el 0,38% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- d. aproximadamente el 0,1-2,0%, aproximadamente el 0,4-1,6%, aproximadamente el 0,5-1,2%, aproximadamente el 0,7-0,9% o aproximadamente el 0,8% en peso  
15 de alfa-1-glicoproteína;
- e. aproximadamente el 5-30%, aproximadamente el 7-28%, aproximadamente el 10-20%, aproximadamente el 12-16% o aproximadamente el 14% en peso de IgG;
- f. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,25-5,0%, aproximadamente el 1,5-3,25%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,3-2,7% o  
20 aproximadamente el 2,5% en peso de IgA;
- g. aproximadamente el 0,5-5,0%, aproximadamente el 0,6-4,0%, aproximadamente el 0,75-3,0%, aproximadamente el 1,0-2,0%, aproximadamente el 1,3-1,7% o aproximadamente el 1,5% en peso de IgM; y
- h. aproximadamente el 25-80%, aproximadamente el 30-70%, aproximadamente el  
25 35-60%, aproximadamente el 40-50%, aproximadamente el 42-48% o aproximadamente el 45% en peso de albúmina.

En otras realizaciones, la composición de proteínas plasmáticas comprende el 80-100% en peso de proteína, y en realizaciones adicionales, la composición de proteínas plasmáticas  
30 comprende el 90-95% en peso de proteína. En determinadas realizaciones, el componente proteico de la composición de proteínas plasmáticas comprende

- a. aproximadamente el 1,0-9,0%, aproximadamente el 2,0-8,0%, aproximadamente el 3,0-6,0%, aproximadamente el 3,5-5,0%, aproximadamente el 3,7-4,3% o aproximadamente el 4,0% en peso de alfa-2 macroglobulina;

- b. aproximadamente el 2-18%, aproximadamente el 3-15%, aproximadamente el 3,5-12%, aproximadamente el 4-10%, aproximadamente el 5-9%, aproximadamente el 6-8% o aproximadamente el 7% en peso de transferrina;
- c. aproximadamente el 0,1-1,0%, aproximadamente el 0,2-0,8%, aproximadamente el 0,25-0,6%, aproximadamente el 0,3-0,5%, aproximadamente el 0,38-0,42% o aproximadamente el 0,4% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- d. aproximadamente el 0,1-2,0%, aproximadamente el 0,35-1,5%, aproximadamente el 0,4-1,3%, aproximadamente el 0,5-1,1%, aproximadamente el 0,6-0,8% o aproximadamente el 0,7% en peso de alfa-1-glicoproteína;
- e. aproximadamente el 25-75%, aproximadamente el 30-75%, aproximadamente el 35-70%, aproximadamente el 40-65%, aproximadamente el 45-62%, aproximadamente el 50-60% o aproximadamente el 55% en peso de IgG;
- f. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,25-5,0%, aproximadamente el 1,5-3,25%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,3-2,7% o aproximadamente el 2,5% en peso de IgA;
- g. aproximadamente el 2,5-10%, aproximadamente el 3-9%, aproximadamente el 3,25-8%, aproximadamente el 3,5-7%, aproximadamente el 4-6%, aproximadamente el 4,5-5,5%, o aproximadamente el 5% en peso de IgM; y
- h. aproximadamente el 2,5-25%, aproximadamente el 5-20%, aproximadamente el 7-15%, aproximadamente el 8-12%, aproximadamente el 9-11% o aproximadamente el 10% en peso de albúmina.

Las composiciones para su utilización en la presente invención se fabrican de una manera que se conoce en sí misma en la técnica. Por ejemplo, las preparaciones pueden producirse por medio de procedimientos convencionales de mezclado, granulación, preparación de grageas, disolución y liofilización. Los procedimientos que vayan a utilizarse dependerán en última instancia de las propiedades físicas de los componentes utilizados y de la forma deseada del producto final.

Son excipientes adecuados, en particular, cargas tales como azúcares por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes tales como almidón, almidón de maíz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se desea,

pueden añadirse agentes disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente así como carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Agentes auxiliares son agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, tales como sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Pueden dotarse núcleos de grageas de recubrimientos adecuados que, si se desea, pueden ser resistentes a los jugos gástricos.

Con este propósito, pueden utilizarse disoluciones concentradas de azúcares, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, pueden añadirse disoluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, materias colorantes y pigmentos a los recubrimientos de gragea o comprimido, por ejemplo, para la identificación o con el fin de caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos.

Otras preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse por vía oral incluyen cápsulas duras compuestas por gelatina, así como cápsulas selladas blandas compuestas por gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden preferiblemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Además de la administración con portadores convencionales, pueden administrarse principios activos mediante una variedad de técnicas de administración de fármacos especializadas que conocen los expertos en la materia.

30 *Dosificación, duración y sujetos:*

En determinadas realizaciones, los sujetos que van a tratarse son seres humanos y/o animales de compañía. En determinadas realizaciones, los animales de compañía se seleccionan del grupo que consiste en animales caninos, felinos o equinos.

Puede lograrse la “administración” de una composición mediante administración oral, inyección, infusión, absorción parenteral, intravenosa, mucosa, sublingual, intramuscular, intradérmica, intranasal, intraperitoneal, intraarterial, subcutánea o mediante cualquier método en combinación con otras técnicas conocidas. En una realización de la invención, el  
5 concentrado de inmunoglobulinas derivado de suero se administra por vía oral. En determinadas realizaciones, el plasma de animal, fracciones del mismo o mezclas del mismo según la invención se administran en un aerosol farmacéuticamente aceptable, a través de un nebulizador o se administran por vía oral (preferiblemente en alimentos).

10 Una “cantidad terapéuticamente eficaz” puede ser, pero no se limita a, una cantidad de la composición de proteínas plasmáticas que es suficiente para proporcionar una mejora en los resultados del sujeto en una o más pruebas de deterioro cognitivo.

La dosificación y el número de dosis (por ejemplo, dosis únicas o múltiples) administradas al  
15 sujeto variarán dependiendo de una variedad de factores, incluyendo la vía de administración, las condiciones y características del paciente (sexo, edad, peso corporal, salud, talla), el grado de los síntomas, tratamientos concurrentes, la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado, y similares. Estos parámetros pueden determinarse para cada sistema mediante procedimientos y análisis bien establecidos, por ejemplo, en ensayos  
20 clínicos de fase I, II y III. En una realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas una vez al día. En otra realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas dos veces al día. En otra realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas tres veces al día. En otra realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas cuatro veces al día.  
25 En una realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas desde aproximadamente 1 semana hasta aproximadamente 25 semanas. En una realización adicional, se administra la composición de proteínas plasmáticas desde aproximadamente 1-4 semanas, 1-5 semanas, 1-10 semanas, 1-15 semanas, 1-20 semanas, 5-10 semanas, 5-15 semanas, 5-20 semanas, 5-25 semanas, 10-15 semanas, 10-20 semanas, 10-25  
30 semanas, 15-20 semanas o 15-25 semanas. En otra realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 meses. En otra realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas desde aproximadamente 1-2 meses, 1-3 meses, 1-4 meses, 1-5 meses, 1-6 meses, 1-7 meses, 1-8 meses, 1-9 meses, 1-10 meses, 2-3 meses, 2-4 meses

2-5 meses. En una realización adicional, se administra la composición de proteínas plasmáticas durante aproximadamente 1 semana. En una realización adicional, se administra la composición de proteínas plasmáticas durante aproximadamente 2 semanas. En una realización adicional, se administra SBI durante aproximadamente 3 semanas. En una realización adicional, se administra la composición de proteínas plasmáticas durante aproximadamente 4 semanas. En una realización adicional, se administra la composición de proteínas plasmáticas durante aproximadamente 24 semanas.

En una realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 100 g al sujeto al día. En una realización adicional de la invención, la cantidad de la composición de proteínas plasmáticas administrada al sujeto al día es de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 90 g, desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 80 g, desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 70 g, desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 60 g, desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 50 g, desde aproximadamente 500 mg hasta aproximadamente 50 g, desde aproximadamente 1 g hasta aproximadamente 50 g, desde aproximadamente 5 g hasta aproximadamente 50 g o desde aproximadamente 10 g hasta aproximadamente 45 g.

En una realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1 g por kg de peso corporal del sujeto al día. En una realización adicional de la invención, la cantidad de la composición de proteínas plasmáticas administrada al sujeto al día es de desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 900 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 800 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 40 mg hasta aproximadamente 750 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 700 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 60 mg hasta aproximadamente 650 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 70 mg hasta aproximadamente 600 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 80 mg hasta aproximadamente 550 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 90 mg hasta aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 150 mg hasta aproximadamente 450 mg por kg de peso corporal, desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 400 mg por kg de peso corporal al día.

En determinadas realizaciones, las dosificaciones utilizadas para un animal modelo, tal como un ratón, una rata, un perro o un cerdo, pueden convertirse en una dosis apropiada para un sujeto humano utilizando factores de conversión que conocen bien y están fácilmente disponibles para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, *“Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers”*, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, julio de 2005.

10 En una realización de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas en una cantidad de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 5% en peso de la ingesta en la dieta diaria total del sujeto. En una realización adicional de la invención, se administra la composición de proteínas plasmáticas en una cantidad de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,1%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,2%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,2%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,5%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 1%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 5%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 2%, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% o desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 5% en peso de la ingesta en la dieta diaria total del sujeto. En otra realización, se administra la composición de proteínas plasmáticas en una cantidad de aproximadamente el 0,05%, el 0,1%, el 0,2%, el 0,5%, el 1%, el 1,5%, el 2%, el 2,5%, el 3%, el 4% o el 5% en peso de la ingesta en la dieta diaria total del sujeto. En una realización adicional, la cantidad de la composición de proteínas plasmáticas administrada es aproximadamente el 0,2% en peso de la ingesta en la dieta diaria total del sujeto. En una realización adicional, la cantidad de la composición de proteínas plasmáticas administrada es aproximadamente el 0,4% en peso de la ingesta en la dieta diaria total del sujeto.

Habiendo descrito la invención con referencia a composiciones particulares, y similares, resultará evidente para los expertos en la materia que no se pretende limitar la invención mediante tales realizaciones o mecanismos ilustrativos, y que pueden realizarse modificaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la invención, definidos por las reivindicaciones adjuntas. Se pretende que todas de tales modificaciones y variaciones obvias estén incluidas dentro del alcance de la presente invención definido en las reivindicaciones adjuntas. Las reivindicaciones pretenden cubrir las etapas y los componentes reivindicados en cualquier secuencia que sea eficaz para cumplir con los objetivos previstos en las mismas, a menos el contexto indique específicamente lo contrario.

10

Bibliografía:

Bene ER, Sepulveda AM. 2014. Clinical test instrument development to identify and track recovery from concussion. *Semin. Speech Lang.* 35:173–185

15 Brodaty H, Low L-F, Gibson L, Burns K. 2006. What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use? *Am J Geriatr Psychiatry* 14(5):391-400

Coffey RD, Cromwell GL. 2001. Use of spray-dried animal plasma in diets for weanling pigs. *Pig News Info.* 22:39N-48N.

20

Gao YY, Jiang ZY, Lin YC, Zheng CT, Zhou GL, Chen F. 2010. Effects of spray-dried animal plasma on serous and intestinal redox status and cytokines of neonatal pigs. *J. Anim. Sci.* doi:10.2527/jas.2010-2967.

25 Gisbert E, Skalli A, Campbell J, Solovyev MM, Rodríguez C, Dias J, Polo J. 2015. Spray-dried plasma promotes growth, modulates the activity of antioxidant defenses, and enhances the immune status of gilthead sea bream (*Sparus aurata*) fingerlings. *J. Anim. Sci.* 93:278–286. doi:10.2527/jas2014-7491

30 Heckler MCT, Tranquilim MV, Svicero DJ, Barbosa L, Amorim RM. 2014. Clinical feasibility of cognitive testing in dogs (*Canis lupus familiaris*). *J. Vet. Behavior* 9:6-12

Kiraly MA and Kiraly SJ. 2007 Traumatic brain injury and delayed sequelae: a review – traumatic brain injury and mild traumatic brain injury (concussion) are precursors to later-

onset brain disorders, including early-onset dementia. *TheScientificWorldJOURNAL* 7, 1768–1776. DOI 10.1100/tsw.2007.269.

5 Maijón M, Miró L, Polo J, Campbell J, Russell L, Crenshaw J, Weaver E, Moretó M, Pérez-Bosque A. 2011. Dietary plasma proteins attenuate the innate immunity response in a mouse model of acute lung injury. *Br J. Nutr.* doi:10.1017/S0007114511003655.

10 Maijón M, Miró L, Polo J, Campbell J, Russell L, Crenshaw J, Weaver E, Moretó M, Pérez-Bosque A. 2012. Dietary plasma proteins modulate the adaptive immune response in mice with acute lung inflammation. *J Nutr.* 142: 264-70.

Moretó M, Pérez-Bosque A. 2009. Dietary plasma proteins, the intestinal immune system, and the barrier functions of the intestinal mucosa. *J. Anim. Sci.* 87:E92-E100.

15 Peace RM, Campbell J, Polo J, Crenshaw J, Russell L, Moeser A. 2011. Spray-dried porcine plasma influences intestinal barrier function, inflammation and diarrhea in weaned pigs. *J. Nutr.* 141:1312-1317.

20 Petschow BW, Burnett B, Shaw AL, Weaver EM, Klein GL. 2014. Serum-derived bovine immunoglobulin/protein isolate: postulated mechanism of action for management of enteropathy. *Clin Exp Gastroenterol* 7:181-190 [PMID: 24904221 doi: 10.2147/CEG.S62823].

25 Shively S, Scher AI, Perl DP, Diaz-Arrastia R. 2012. Dementia resulting from traumatic brain injury: what is the pathology? *Arch. Neurol.* 69(10):1245–1251. doi:10.1001/archneurol.2011.3747.

Torrallardona D. 2010. Spray-dried animal plasma as an alternative to antibiotics in weanling pigs: a review. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 32:131-148.

30

Van Dijk AJ, Everts H, Nabuurs MJA, Margry RJCF, Beynen AC. 2001. Growth performance of weanling pigs fed spray-dried animal plasma: a review. *Livest. Prod. Sci.* 68:263-274.



OMS (Organization Mundial de la Salud). Fact sheet 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/> Acceso el 24 de abril de 2017.

Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. 2013. Animal models of traumatic brain injury. *Nature reviews Neuroscience*.14(2):128-142. doi:10.1038/nrn3407.

### Ejemplos

Para estudiar el efecto de la administración de proteínas plasmáticas de animales sobre trastornos de deterioro cognitivo, los inventores utilizaron el modelo de demencia de ratón SAMP8. El modelo de ratón SAMP8 es un grupo de razas consanguíneas relacionadas que consisten en la raza consanguínea propensa a la senescencia (SAMP8) y la raza consanguínea resistente a la senescencia (SAMR1), que se han desarrollado satisfactoriamente mediante selección genética. El rasgo característico de envejecimiento común a SAMP8 y SAMR1 es senescencia acelerada y envejecimiento normal, respectivamente.

Para ello, pueden utilizarse ratones SAMP8 como modelo para demencia en seres humanos y otros animales ya que estos ratones muestran deterioro conductual asociado a la edad, tal como déficits en el aprendizaje y la memoria, trastornos emocionales (reducción de la conducta de tipo ansioso y la conducta depresiva) y alteración del ritmo circadiano asociado. Los ratones SAMP8 presentan adquisición y retención gravemente deterioradas de la respuesta de evitación pasiva y muestran deterioro de tareas de memoria espacial, en las que los ratones aprenden escapándose de la situación desagradable. Los cerebros de los ratones SAMP8 muestran cambios neuropatológicos similares a los cerebros de seres humanos con enfermedad de Alzheimer, es decir, deposición de proteína  $\beta$ -amiloide. Además, los ratones SAMP8 presentan degeneración esponjiforme relacionada con vacuolas de diversos tamaños en el cerebro mientras que no fueron evidentes vacuolas en el cerebro de ratones SAMR1.

Los inventores observaron inesperadamente que el aporte complementario basado en proteínas plasmáticas de animales, fracciones de las mismas o mezclas de proteínas plasmáticas y fracciones de las mismas con que se alimentó a ratones SAMP8 redujo la actividad motora nocturna de los ratones SAMP8, haciendo que los resultados fuesen más próximos al patrón mostrado por los ratones de control SAMR1, indicando mejoras en la

orientación de estos animales de edad avanzada. Los inventores también observaron que se deterioraron variables de memoria tanto a corto plazo como a largo plazo en ratones de edad avanzada (6 meses de edad) en comparación con ratones más jóvenes (2 meses de edad). Los ratones de mayor edad mostraron menores conductas de exploración y retención de memoria. La alimentación con SDP durante 4 meses redujo los efectos del envejecimiento sobre indicadores de memoria, lo que sugiere que SDP podría retardar el deterioro progresivo de funciones cognitivas. La prueba utilizada, prueba de reconocimiento de objetos nuevos (NOR), es una prueba de memoria de reconocimiento “pura” y una tarea válida para evaluar la memoria de trabajo. La prueba no implica refuerzos positivos o negativos y esto hace que NOR sea comparable a las pruebas de memoria utilizadas actualmente en seres humanos. En resumen, los inventores hallaron sorprendentemente que la administración de proteínas plasmáticas previene el deterioro de funciones cognitivas asociadas con el envejecimiento.

15 Ejemplo 1 – Efectos de la administración de proteínas plasmáticas sobre la actividad motora nocturna en ratones SAMP8

MATERIALES Y MÉTODOS:

*Animales:*

Se han realizado experimentos utilizando una raza propensa a la senescencia acelerada de ratones (SAMP8). A los 9 meses de edad, estos animales habían desarrollado completamente senescencia. Se utilizaron ratones de la raza resistente a la senescencia (SAMR1) como controles. Se mantuvieron los ratones en alojamientos convencionales (3-4 animales por jaula) durante 5 meses (excepto si mostraban una conducta agresiva en cuyo caso se separaron y alojaron individualmente). Se monitorizó a los ratones para determinar la ingesta de alimentos y el peso corporal en la totalidad del periodo de experimentación.

*Dietas:*

Se alimentó a los ratones con las dietas de experimentación durante hasta 4 meses. Se detalla la composición de las dietas de experimentación en la tabla 1. Se monitorizaron la ingesta de alimentos y el peso corporal en la totalidad del periodo de experimentación.

Componente (g/kg)	Control	SDP
SDP	---	80
Almidón de maíz	199,3	335,7

Leche desnatada	530,7	370,1
Sacarosa	94,5	102,7
Aceite de soja	70	76,1
Celulosa	50	54,4
AIN-93-G-MX (94046)*	35	38
AIN-93 VX (94047)*	15	16,3
DL-Metionina	2,5	3,5
Bitartrato de colina	3	3,3

Tabla 1. Composición de dietas de experimentación. Las dietas las produjo APC-Europe, S.A.

5 En este estudio, el peso promedio por ratón fue de 32 g y la ingesta de pienso al día promedio fue de 4,5 g. Esto proporcionó una ingesta de plasma diaria promedio de 11,25 g de SDP/kg de peso corporal. Basándose en la composición del plasma que es de aproximadamente el 20% de IgG, la ingesta de IgG diaria promedio fue de 2,25 g de IgG/kg de peso corporal.

10

*Diseño experimental:*

Los animales recibieron la dieta de experimentación durante 3 meses (desde los 6 hasta 9 meses de edad). Se distribuyeron los animales de 6 meses de edad en tres grupos: SAMR1 (se alimentó a ratones SAMR1 con la dieta de control), SAMP8 (se alimentó a ratones SAMP8 con la dieta de control) y SAMP8-SDP (se alimentó a ratones SAMP8 con la dieta con aporte complementario de SDP). Se registró el peso corporal semanalmente. Se sacrificaron los animales cuando tenían 9 meses de edad y se tomaron muestras.

20 Para estudiar los efectos de las diferentes razas y los efectos del aporte complementario de la dieta, se analizaron datos mediante ANOVA de una vía seguido por la prueba a posteriori de Bonferroni, utilizando el software SPSS-20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). En ambos análisis, se consideraron significativas las diferencias a  $P < 0,05$ .

Actividad motora:

25 • Cinco días antes del sacrificio, se alojaron los animales individualmente

- Se estudió el patrón de actividad motora durante cinco días con un ciclo de luz (LL) – oscuridad (DD) de 12-12 horas

Análisis conductual:

- 5
- Se registró la actividad motora a través de medidores de actividad
  - Registro de las veces que el ratón cruza uno de los rayos infrarrojos
  - Se registran los datos cada 15 minutos
  - Se realizan cálculos con un paquete integrado para cronobiología

10 RESULTADOS:

*Evolución del peso corporal:*

El peso corporal de la población SAMP8 fue aproximadamente un 10% menor que el de los ratones SAMPR1 durante el periodo estudiado, comenzando en la semana 26 (6 meses de edad) hasta la semana 39 (9 meses de edad;  $P < 0,05$ ; figura 1). El aporte complementario de SDP no modificó este patrón. Se expresan los resultados como medias  $\pm$  EEM (n= 20-30 ratones). \* Indica diferencias entre SAMR1 y SAMP8,  $P < 0,05$ .

15

*Consumo de alimentos:*

Se midió la ingesta de alimentos tres veces a la semana durante el periodo de alimentación. La figura 2 resume el consumo de alimentos medio diario. La ingesta de alimentos fue igual en todos los grupos.

20

*Actividad motora:*

La raza SAMP8 muestra una mayor actividad motora nocturna que la raza SAMR1 (figura 3). Esto indicaría que el patrón de envejecimiento de este modelo animal está asociado con un aumento de la actividad motora nocturna.

25

Los ratones de control SAMP8 muestran mayor actividad nocturna que los ratones resistentes (control de SAMR1), lo que indica que hay diferencias del nivel de actividad basal en ambas razas. Este mayor aumento de la actividad motora en razas SAMP8 puede estar relacionado con el hecho de que estos animales presentaban una capacidad reducida de memoria y aprendizaje, por tanto estos animales pueden haber presentado una menor orientación, como es típico en la enfermedad de Alzheimer, lo que puede explicar la mayor actividad de esta raza en comparación con la raza resistente SAMR1.

30

El análisis de las razones DD/LL respaldan la opinión de que los animales alimentados con SDP presentan un patrón intermedio entre los valores observados mediante el grupo de control de SAMR1 y el grupo de control de SAMP8. Los resultados indicaron que los ratones SAMP8 que se alimentaron con un aporte complementario de SDP presentaban una actividad en la oscuridad reducida en comparación con ratones SAMP8 que se alimentaron con un pienso de control. Esto puede indicar que el aporte complementario de SDP ayuda a mejorar la orientación y la memoria de estos animales y a reducir los efectos negativos asociados con la demencia.

10

#### CONCLUSIONES:

Los resultados del análisis de la actividad motora, aunque preliminares, sugieren que un aporte complementario de SDP redujo la actividad motora nocturna de los ratones SAMP8 haciendo que estuviesen más próximos al patrón mostrado por los ratones de control SAMR1. Esto sugiere que puede utilizarse la administración del plasma de animal, fracciones del mismo o mezclas del mismo en el tratamiento de trastornos de deterioro cognitivo, tales como demencia.

15

#### Ejemplo 2 – Efectos de la administración de proteínas plasmáticas sobre las funciones de aprendizaje y memoria en ratones SAMP8

20

#### MATERIALES Y MÉTODOS:

##### *Animales:*

Se han realizado experimentos utilizando ratones SAMP8. Se mantuvieron los ratones en alojamientos convencionales (3-4 animales por jaula) hasta la edad de 2 meses (excepto si mostraban una conducta agresiva en cuyo caso se separaron y se alojaron individualmente).

25

##### *Dietas:*

Se alimentó a los ratones con las dietas de experimentación durante hasta 4 meses. Se detalla la composición de las dietas de experimentación en la tabla 1 del ejemplo 1. Se monitorizaron la ingesta de alimentos y el peso corporal en la totalidad del periodo de experimentación.

30

##### *Diseño experimental:*

En este conjunto de experimentos, los inventores tenían como objetivo conocer el efecto de la administración de proteínas plasmáticas sobre la memoria a corto y largo plazo en ratones SAMP8 realizando la prueba de reconocimiento de objetos nuevos (NOR). Se utilizaron los siguientes grupos de experimentación (figura 4):

- 5       • 2M: ratones de 2 meses de edad, grupo de referencia joven.
- 4M-CTL: ratones de 4 meses de edad, alimentados con dieta de control durante 2 meses.
- 4M-SDP: ratones de 4 meses de edad, alimentados con dieta con aporte complementario de SDP durante 2 meses.
- 10      • 6M-CTL: ratones de 6 meses de edad (senescentes), alimentados con dieta de control durante 4 meses.
- 6M-SDP: ratones de 6 meses de edad (senescentes), alimentados con dieta con aporte complementario de SDP durante 4 meses.

15 Se evaluaron la ingesta de alimentos y la evolución del peso corporal desde los 2 hasta los 6 meses de edad. Para estudiar el efecto de envejecimiento y el efecto del aporte complementario de la dieta, se analizaron los datos mediante análisis de la varianza de una vía (ANOVA) seguido por la prueba a posteriori de Fisher utilizando el software GraphPad Prism® ver. 6 (GraphPad Software, Inc., EE.UU.). Se ha analizado el peso corporal  
20 mediante ANOVA de dos vías seguido por la prueba a posteriori de Fisher. Se consideraron significativas las diferencias a  $P < 0,1$ .

Prueba de reconocimiento de objetos nuevos (NORT):

Se pusieron ratones en un laberinto de dos brazos a 90° (25 cm de largo, 20 cm de alto, 5  
25 cm de ancho) de color negro (figura 5). La intensidad de la luz en la parte central del laberinto fue de 30 lx. Los objetos que debían discriminarse estaban compuestos por plástico. Se pusieron individualmente los ratones (uno cada vez) en el laberinto durante 10 min durante tres días consecutivos. El cuarto día, se sometió a los animales a un ensayo de adquisición de 10 min, en el que se pusieron en el laberinto en presencia de dos objetos  
30 idénticos (A+A o B+B) situados en cada extremo de cada brazo. Durante este ensayo, se midieron la preferencia de exploración (el porcentaje de tiempo explorando cada objeto) y el índice de exploración (definido como el tiempo explorando ambos objetos/el tiempo en el laberinto). Se llevó a cabo un ensayo de retención de 10 min 2 h después que evalúa la memoria a corto plazo. Durante este ensayo, se sustituyó uno de los objetos por uno nuevo

(A+B o B+A) y se registró la conducta de los ratones con una cámara. Se midieron el tiempo dedicado a explorar el objeto nuevo (TN) y el tiempo explorando el objeto antiguo (TO). Se calculó el índice de discriminación (DI) mediante  $(TN-TO)/(TN+TO)$ . Los ratones con un DI igual o mayor de 0,2 se han considerado animales “con memoria”. Con el fin de evitar sesgos de preferencia de objetos, se compensaron los objetos A y B de modo que la mitad de los animales en cada grupo de experimentación se expusieran primero al objeto A y luego al objeto B, mientras que la otra mitad vio primero el objeto B y luego el objeto A. Se limpiaron el laberinto y los objetos con etanol 96° después de cada prueba con el fin de eliminar pistas olfativas. Veinticuatro horas después, se realizó un segundo ensayo de retención para evaluar la memoria a largo plazo. Durante este segundo ensayo, el objeto anteriormente nuevo se sustituyó por otro (A+C o B+C) y, de nuevo, se registró la conducta de los ratones con una cámara y se calculó el DI.

#### RESULTADOS:

##### 15 *Ingesta de alimentos y peso corporal:*

Se midió la ingesta de alimentos tres veces a la semana durante el periodo de alimentación. La figura 6 resume la ingesta de alimentos media diaria durante los 4 meses que los ratones han recibido las dietas de experimentación. No se han observado diferencias entre ratones alimentados con dieta de control y de SDP.

20

Se midió el peso corporal de ratones SAMP8 una vez al mes. A los 2 meses de edad, los ratones SAMP8 presentan un peso corporal similar. Después de 1 mes de alimentación con dieta con SDP, los ratones SAMP8 presentan un aumento del peso corporal con respecto a los alimentados con dieta de control (figura 7), y se mantuvo esta diferencia a lo largo del periodo de experimentación.

25

##### *Prueba de reconocimiento de objetos nuevos (NORT):*

Los ratones no mostraron ninguna preferencia por uno de los objetos idénticos durante el ensayo de adquisición tal como se muestra en la figura 8, en la que todos los grupos presentaron una preferencia de exploración casi del 50%. Este resultado indica que ningún grupo prefirió uno de los brazos del laberinto.

30

La figura 9 muestra el índice de exploración calculado durante los primeros 5 min del ensayo de adquisición. A los 2 meses de edad, los ratones exploraron los objetos el  $3,3 \pm 0,4\%$  del

tiempo pasado en el laberinto. En ratones del modelo de demencia, este índice disminuyó a lo largo del tiempo, alcanzando eventualmente el  $2,1 \pm 0,4\%$  ( $P < 0,1$ ) a los 6 meses de edad, lo que indica una menor capacidad de exploración. La administración de composiciones de proteínas plasmáticas no previno este efecto asociado a la edad.

5

En el primer ensayo de retención (evalúa la memoria a corto plazo; figura 10), el índice de discriminación disminuyó a los 6 meses de edad durante los primeros 5 min de la prueba, lo que indica una reducción de la memoria a corto plazo en los ratones del modelo de demencia. Sin embargo, ratones de 6 meses de edad con dieta con aporte complementario de SDP mantuvieron los mismos resultados observados en ratones de 2 meses de edad y presentaron un índice de discriminación significativamente mejorado en comparación con ratones de 6 meses de edad alimentados con la dieta de control. Se observa el mismo patrón en el segundo ensayo de retención (24 h después del primer ensayo de retención) en ratones del modelo de demencia que se asocia con la memoria a largo plazo (figura 11). A los 4 meses de edad, la memoria a largo plazo ya se ha deteriorado significativamente en ratones del modelo de demencia alimentados con la dieta de control con un nivel similar de deterioro observado en animales de control de 6 meses de edad. Ratones del modelo de demencia con aporte complementario de SDP mostraron un aumento del índice de discriminación (lo que sugiere una mejora de la memoria a largo plazo) a los 4 meses, aunque no significativamente diferente de los animales de control. Sin embargo, a los 6 meses, ratones del modelo de demencia con aporte complementario de SDP mostraron un aumento del índice de discriminación que fue estadísticamente mayor que el de ratones SAMP8 de 6 meses de edad alimentados con la dieta de control y similar al índice de discriminación observado a los 2 meses.

25

En la figura 12 se representa el porcentaje de ratones “con memoria”, entendido como un DI mayor de 0,2; durante el primer ensayo de retención. Se alcanza este valor cuando el ratón pasa el doble de tiempo explorando el objeto nuevo en comparación con el objeto antiguo. Cuando los ratones tenían 2 meses de edad, casi el 90% de la población conservó la memoria a corto plazo, mientras que a los 6 meses de edad, este porcentaje disminuyó hasta aproximadamente el 40% en los ratones de control. Sin embargo, cuando se les administraron a los ratones composiciones de proteínas plasmáticas, el porcentaje de ratones “con memoria” a los 4 y 6 meses de edad es similar al hallado en el grupo de ratones más jóvenes.

30



En el segundo ensayo de retención, aproximadamente el 70% de los ratones de 2 meses de edad conservaron la memoria a largo plazo (figura 13). Este porcentaje disminuyó con la edad, adoptando valores del 56% para los ratones de 4 meses de edad y del 36% para los ratones de 6 meses de edad. Sin embargo, cuando se les administraron a los ratones composiciones de proteínas plasmáticas, el porcentaje de ratones “con memoria a largo plazo” a los 4 y 6 meses de edad es similar a, o incluso mejor que, el hallado en el grupo de ratones más jóvenes.

10 CONCLUSIONES:

La prueba de reconocimiento de objetos nuevos (NORT) evalúa la memoria de reconocimiento y es útil para estudiar la memoria a corto plazo y a largo plazo. NORT es una prueba de memoria de reconocimiento “pura” y una tarea válida para evaluar la memoria de trabajo. La prueba no implica refuerzos positivos o negativos y esto hace que NOR sea comparable a las pruebas de memoria utilizadas actualmente en seres humanos para enfermedades con demencia, tales como enfermedad de Alzheimer. Utilizando esta prueba, se observó que se deterioraban variables de memoria tanto a corto plazo como a largo plazo en ratones de edad avanzada (6 meses de edad) en comparación con ratones más jóvenes (2 meses de edad) en el modelo de demencia SAMP8. Los ratones de mayor edad mostraron menores conductas de exploración y retención de memoria. Inesperadamente, la alimentación con una dieta con aporte complementario de composiciones de proteínas plasmáticas (por ejemplo, SDP) durante 4 meses redujo la intensidad de la pérdida de memoria en los ratones del modelo de demencia, lo que sugiere que esto podría retardar el deterioro progresivo de funciones cognitivas.

25

En resumen, la administración de una dieta con aporte complementario de composiciones de proteínas plasmáticas previno el deterioro de funciones cognitivas asociado con demencia, tal como se demuestra mediante la prueba de reconocimiento de objetos nuevos.

30 Ejemplo 3 – Efectos de la administración de proteínas plasmáticas sobre la expresión de marcadores de la función neural en ratones SAMP8

*Objetivo:*

Ratones SAMP8 de seis meses de edad muestran una expresión reducida de marcadores de la función neural, tales como sinaptofisina-1, en comparación con ratones de control, lo

que sugiere una disminución del número de conexiones sinápticas en los ratones SAMP8. En este conjunto de experimentos, los inventores tenían como objetivo determinar si un aporte complementario de SDP durante 4 meses podía prevenir la reducción de los marcadores de la función neural como sinaptofisina-1, sugiriendo de ese modo una  
5 reducción de la degeneración neural en ratones SAMP8 de 6 meses de edad.

#### MATERIALES Y MÉTODOS:

##### *Animales:*

Se realizaron de nuevo experimentos utilizando una raza propensa a la senescencia  
10 acelerada de ratones (SAMP8) y también se utilizaron los ratones del ejemplo 2 para este experimento. Los grupos de experimentación empleados fueron:

- 2M: ratones de 2 meses de edad, grupo de referencia joven;
- 6M-CTL: ratones de 6 meses de edad (senescentes), alimentados con dieta de control durante 4 meses; y
- 15 • 6M-SDP: ratones de 6 meses de edad (senescentes), alimentados con dieta con aporte complementario de SDP durante 4 meses.

##### *Recogida y homogeneización de muestras:*

Al final del experimento del ejemplo 2, se anestesiaron ratones con xilacina/ketamina. Se  
20 extirpó el cerebro y se congelaron rápidamente muestras de corteza e hipocampo a -80°C para utilizaciones adicionales. Se homogeneizaron las muestras de corteza e hipocampo con un aparato Polytron (PRO Scientific Inc., EE.UU.) a 20.000 rpm en un tampón de lisis que contenía Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, EDTA 2 mM, Triton al 1%, PMSF 200 mM, DTT 1 mM y cóctel de proteasas inhibitoras al 2% (v/v). Se centrifugó el homogeneizado a  
25 4°C a 955 g durante 20 min.

##### *Determinación de la abundancia de proteínas mediante inmunotransferencia de tipo Western:*

Se desnaturalizaron muestras (50 µg de proteína de la corteza y el hipocampo) y se  
30 separaron en geles de poli(acrilamida de SDS-PAGE al 10 - 12,5% y se transfirieron a membranas de poli(difluoruro de vinilideno). Se bloquearon las membranas mediante incubación durante 90 min a temperatura ambiente en solución salina tamponada con Tris que contenía Tween 20 al 0,1% (TBST) y leche en polvo al 5%, y luego se incubaron durante la noche con un anticuerpo de ratón anti-sinaptofisina (obtenido de Dako) (dilución

1/3000) a 4°C. Se lavaron las membranas varias veces con TBST y se incubaron durante 2 h con anticuerpo secundario anti-ratón conjugado con peroxidasa del rábano (Sigma-Aldrich, EE.UU.). Después de lavar con TBST, se visualizaron las bandas de proteína utilizando el kit de detección de quimioluminiscencia Clarity (Bio-Rad, EE.UU.). Se llevó a cabo el ensayo según las instrucciones del fabricante. Después de su detección, se cuantificaron las bandas utilizando ImageLab (Bio-Rad).

*Análisis estadístico:*

Se analizaron los datos mediante análisis de la varianza de una vía (ANOVA) seguido por la prueba a posteriori de Fisher utilizando el software GraphPad Prism® ver. 6 (GraphPad Software, Inc., EE.UU.). Se ha analizado la abundancia de proteínas mediante ANOVA de dos vías seguido por la prueba a posteriori de Fisher. Se consideraron significativas las diferencias a  $P < 0,1$ .

15 RESULTADOS:

La figura 14 muestra la expresión de la sinaptofisina, que es una proteína implicada en la sinapsis neuronal. La abundancia de esta proteína estaba reducida en la corteza y el hipocampo de ratones de edad avanzada ( $P < 0,05$  y  $P = 0,053$ , respectivamente; figuras 14A y 14B, respectivamente). La dieta con aporte complementario de SDP mostró diferentes efectos con respecto al tejido cerebral, puesto que no hubo un efecto de la dieta sobre la corteza, pero SDP previno la reducción asociada con la edad de sinaptofisina en el hipocampo ( $P < 0,05$ ). Por tanto, el plasma de animal, fracciones del mismo o mezclas del mismo según la invención son eficaces en el tratamiento de la reducción de la expresión de la proteína sinaptofisina en el hipocampo en animales senescentes.

25

Ejemplo 4 (Profético) - Reducción de la gravedad del deterioro cognitivo tras traumatismo craneoencefálico leve en individuos que consumen fracciones/proteínas plasmáticas

El consumo de plasma, o fracciones de plasma, durante 1-2 meses antes de un episodio de TCE disminuyó la gravedad de los cambios neurológicos y fisiológicos que resultan de TCE. La gravedad de los cambios neurológicos y fisiológicos que resultan de TCE incluye la magnitud del cambio absoluto en una medida y/o el tiempo requerido para curarse y mejorar posteriormente en cuanto a los cambios neurológicos y fisiológicos resultantes del TCE. Los ejemplos de modelos animales de TCE incluyen la lesión por percusión de fluido, lesión por impacto cortical, lesión por caída de peso-aceleración de impacto y lesión por onda

expansiva (Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nature reviews Neuroscience*. 2013;14(2):128-142. doi:10.1038/nrn3407). Mejorarán procesos neurológicos tales como función motora, estado de alerta, conducta de búsqueda y recuperación de la función de memoria a corto plazo y a largo plazo para sujetos que  
5 consumen proteínas plasmáticas. Los parámetros fisiológicos que mejorarán incluyen integridad de la barrera hematoencefálica, edema, presión intracraneal y reducción de cambios en marcadores bioquímicos específicos de lesión cerebral.

Habiendo descrito la invención con referencia a composiciones y métodos particulares,  
10 teorías de eficacia, y similares, resultará evidente para los expertos en la materia que no se pretende limitar la invención mediante tales realizaciones o mecanismos ilustrativos, y que pueden realizarse modificaciones sin apartarse del alcance o espíritu de la invención, definidos por las reivindicaciones adjuntas. Se pretende que todas de tales modificaciones y variaciones obvias estén incluidas dentro del alcance de la presente invención definido en  
15 las reivindicaciones adjuntas. Las reivindicaciones pretenden cubrir las etapas y los componentes reivindicados en cualquier secuencia que sea eficaz para cumplir con los objetivos previstos en las mismas, a menos el contexto indique específicamente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores para su utilización en el tratamiento de un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.  
5
2. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho trastorno de deterioro cognitivo se selecciona del grupo que consiste en trastornos de demencia, conmoción cerebral y traumatismo craneoencefálico.  
10
3. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su utilización en el tratamiento de un trastorno de demencia en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.  
15
4. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización en el tratamiento de demencia senil en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.  
20
5. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.  
25
6. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización en el tratamiento de demencia vascular en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.  
30
7. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su utilización en el tratamiento de demencia

por enfermedad de Parkinson en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

5 8. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su utilización en el tratamiento de conmoción cerebral en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

10 9. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su utilización en el tratamiento de traumatismo craneoencefálico leve (TCEI) en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

15

10. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que dicha prueba es una prueba seleccionada del grupo que consiste en:

20 examen durante siete minutos, una variante corta del IQCODE, prueba mental abreviada, prueba de memoria de Bowles-Langley Technology/Ashford, examen cognitivo de Cambridge, el CDT puntuado utilizando la escala de Sunderland de 10 puntos, examen de deterioro de la memoria, prueba de alternancia mental, Mini-Cog, minixamen del estado mental, instrumento de examen de Short y Sweet, prueba breve del estado mental, la  
25 prueba de deterioro cognitivo de 6 puntos, la evaluación de la cognición por el médico de cabecera, la escala de evaluación de demencia universal de Rowland, prueba de tiempo y cambio, prueba de correspondencia con demora de la posición, prueba de no correspondencia con demora de la posición, prueba de correspondencia con demora de la muestra, prueba de no correspondencia con demora de la muestra, prueba ImPACT,  
30 herramienta normalizada de evaluación de la conmoción cerebral y evaluación normalizada de la conmoción cerebral.

11. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización en el tratamiento del aumento

de la actividad motora en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

5 12. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización en la mejora de la memoria a corto plazo en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

10 13. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización en la mejora de la memoria a largo plazo en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

15 14. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización en el tratamiento del deterioro de las funciones cognitivas en un ser humano o un animal de compañía al que se le ha diagnosticado que presenta un trastorno de deterioro cognitivo mediante una prueba disponible.

20

15. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que se administran en un aerosol farmacéuticamente aceptable.

25 16. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que se administran a través de un nebulizador.

17. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una  
30 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que se administran por vía oral.

18. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según la reivindicación 17, caracterizado por que se administran en alimentos.

19. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado por que la dosis es de entre 5 mg y 100 g al día.
- 5 20. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado por que la dosis es de entre 10 mg y 1 g por kg de peso corporal del ser humano o animal que va a tratarse al día.
21. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una  
10 cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, caracterizado por que están en forma secada.
22. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, caracterizado por que están en forma líquida.
- 15 23. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, caracterizado por que están en forma de pasta.
24. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado por que dicho plasma de animal,  
20 fracciones del mismo o una mezcla de los anteriores se derivan del grupo de animales formado por animales porcinos, bovinos, ovinos, equinos y aviares.
25. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado por que son una fracción de plasma  
25 o una mezcla de los anteriores que comprende al menos el 15% en peso de IgG.
26. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizado por que son una fracción de plasma o una mezcla de los anteriores que comprende el 4% en peso o menos de IgA.
- 30 27. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado por que dichos animales de compañía son animales del grupo de caninos, felinos o equinos.



28. Plasma de animal, fracciones del mismo, o una mezcla de los anteriores según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado por que son para su utilización en el tratamiento de un ser humano.

5 29. Método de tratamiento de un trastorno de deterioro cognitivo en un sujeto humano o animal de compañía, comprendiendo dicho método:

a. administrar a dicho sujeto una o más pruebas de funcionamiento cognitivo para identificar un sujeto que padece un trastorno de deterioro cognitivo; y

10 b. administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de plasma de animal;

en el que dicha administración proporciona una mejora en los resultados de dicho sujeto en dichas una o más pruebas de deterioro cognitivo.

15 30. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se deriva de plasma de animal de uno o más animales seleccionados del grupo que consiste en animales porcinos, bovinos, ovinos, equinos y aviares.

20 31. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra a una dosis de 5 mg a 100 g al día.

32. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra a una dosis de 50 mg a 50 g al día.

25 33. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra a una dosis de 100 mg a 10 g al día.

34. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra a una dosis de 500 mg a 5 g al día.

30 35. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra a una dosis de 10 mg a 1 g por kg de peso corporal del animal que va a tratarse al día.

36. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra a una dosis de 10-500 mg por kg de peso corporal del animal que va a tratarse al día.
- 5 37. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra a una dosis de 15-200 mg por kg de peso corporal del animal que va a tratarse al día.
38. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal  
10 se administra a una dosis de 25-100 mg por kg de peso corporal del animal que va a tratarse al día.
39. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra durante al menos 3 meses.
- 15 40. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra durante al menos 6 meses.
41. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal  
20 se administra durante al menos 9 meses.
42. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra durante al menos 12 meses.
- 25 43. Método según la reivindicación 29, en el que dicho trastorno de deterioro cognitivo se selecciona del grupo que consiste en trastornos de demencia, conmoción cerebral y traumatismo craneoencefálico.
44. Método según la reivindicación 29, en el que dicho trastorno de deterioro cognitivo es  
30 una conmoción cerebral.
45. Método según la reivindicación 29, en el que dicho trastorno de deterioro cognitivo es un traumatismo craneoencefálico.

46. Método según la reivindicación 29, en el que dicho trastorno de deterioro cognitivo es un trastorno de demencia.
47. Método según la reivindicación 29, en el que dicho trastorno de deterioro cognitivo es demencia por enfermedad de Alzheimer.
48. Método según la reivindicación 29, en el que dicho trastorno de deterioro cognitivo es demencia por enfermedad de Parkinson.
49. Método según la reivindicación 29, en el que dicho trastorno de deterioro cognitivo es demencia vascular.
50. Método según la reivindicación 29, en el que dicho sujeto es un animal de compañía seleccionado del grupo que consiste en animales caninos, felinos o equinos.
51. Método según la reivindicación 29, en el que dicho sujeto es un ser humano.
52. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra como aerosol farmacéuticamente aceptable.
53. Método según la reivindicación 52, en el que dicho aerosol farmacéuticamente aceptable se administra a través de un nebulizador.
54. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal se administra por vía oral.
55. Método según la reivindicación 54, en el que dicha composición de plasma de animal se administra en alimentos.
56. Método según la reivindicación 29, en el que dicha mejora en los resultados de dicho sujeto en dichas una o más pruebas de deterioro cognitivo comprende una mejora de la memoria a corto plazo.

57. Método según la reivindicación 29, en el que dicha mejora en los resultados de dicho sujeto en dichas una o más pruebas de deterioro cognitivo comprende una mejora de la memoria a largo plazo.

5 58. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal comprende el 70-90% en peso de proteína.

59. Método según la reivindicación 58, en el que dicha composición de plasma de animal comprende:

- 10 i. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,4-5,6%, aproximadamente el 2,0-3,5%, aproximadamente el 2,5-3,0%, aproximadamente el 2,7-2,9% o aproximadamente el 2,8% en peso de alfa-2 macroglobulina;
- j. aproximadamente el 1,0-5,5%, aproximadamente el 1,3-5,2%, aproximadamente el 1,8-3,3%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,5-2,7% o
- 15 aproximadamente el 2,6% en peso de transferrina;
- k. aproximadamente el 0,1-1,0%, aproximadamente el 0,18-0,76%, aproximadamente el 0,2-0,55%, aproximadamente el 0,3-0,45%, aproximadamente el 0,36-0,40% o aproximadamente el 0,38% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- 20 l. aproximadamente el 0,1-2,0%, aproximadamente el 0,4-1,6%, aproximadamente el 0,5-1,2%, aproximadamente el 0,7-0,9% o aproximadamente el 0,8% en peso de alfa-1-glicoproteína;
- m. aproximadamente el 5-30%, aproximadamente el 7-28%, aproximadamente el 10-20%, aproximadamente el 12-16% o aproximadamente el 14% en peso de IgG;
- 25 n. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,25-5,0%, aproximadamente el 1,5-3,25%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,3-2,7% o aproximadamente el 2,5% en peso de IgA;
- o. aproximadamente el 0,5-5,0%, aproximadamente el 0,6-4,0%, aproximadamente el 0,75-3,0%, aproximadamente el 1,0-2,0%, aproximadamente el 1,3-1,7% o
- 30 aproximadamente el 1,5% en peso de IgM; y
- p. aproximadamente el 25-80%, aproximadamente el 30-70%, aproximadamente el 35-60%, aproximadamente el 40-50%, aproximadamente el 42-48% o aproximadamente el 45% en peso de albúmina.

60. Método según la reivindicación 59, en el que dicha composición de plasma de animal comprende:

- i. el 2,0-3,5% en peso de alfa-2 macroglobulina;
- j. el 2,0-3,0% en peso de transferrina;
- 5 k. el 0,3-0,45% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- l. el 0,5-1,2% en peso de alfa-1-glicoproteína;
- m. el 10-20% en peso de IgG;
- n. el 1,5-3,25% en peso de IgA;
- o. el 0,75-3,0% en peso de IgM; y
- 10 p. el 40-50% en peso de albúmina.

61. Método según la reivindicación 29, en el que dicha composición de plasma de animal comprende el 90-95% en peso de proteína.

15 62. Método según la reivindicación 61, en el que dicha composición de plasma de animal comprende:

- i. aproximadamente el 1,0-9,0%, aproximadamente el 2,0-8,0%, aproximadamente el 3,0-6,0%, aproximadamente el 3,5-5,0%, aproximadamente el 3,7-4,3% o aproximadamente el 4,0% en peso de alfa-2 macroglobulina;
- 20 j. aproximadamente el 2-18%, aproximadamente el 3-15%, aproximadamente el 3,5-12%, aproximadamente el 4-10%, aproximadamente el 5-9%, aproximadamente el 6-8% o aproximadamente el 7% en peso de transferrina;
- k. aproximadamente el 0,1-1,0%, aproximadamente el 0,2-0,8%, aproximadamente el 0,25-0,6%, aproximadamente el 0,3-0,5%, aproximadamente el 0,38-0,42% o
- 25 aproximadamente el 0,4% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- l. aproximadamente el 0,1-2,0%, aproximadamente el 0,35-1,5%, aproximadamente el 0,4-1,3%, aproximadamente el 0,5-1,1%, aproximadamente el 0,6-0,8% o aproximadamente el 0,7% en peso de alfa-1-glicoproteína;
- m. aproximadamente el 25-75%, aproximadamente el 30-75%, aproximadamente el
- 30 35-70%, aproximadamente el 40-65%, aproximadamente el 45-62%, aproximadamente el 50-60% o aproximadamente el 55% en peso de IgG;
- n. aproximadamente el 1,0-6,0%, aproximadamente el 1,25-5,0%, aproximadamente el 1,5-3,25%, aproximadamente el 2,0-3,0%, aproximadamente el 2,3-2,7% o aproximadamente el 2,5% en peso de IgA;

- o. aproximadamente el 2,5-10%, aproximadamente el 3-9%, aproximadamente el 3,25-8%, aproximadamente el 3,5-7%, aproximadamente el 4-6%, aproximadamente el 4,5-5,5 o aproximadamente el 5% en peso de IgM; y
- p. aproximadamente el 2,5-25%, aproximadamente el 5-20%, aproximadamente el 7-15%, aproximadamente el 8-12%, aproximadamente el 9-11% o aproximadamente el 10% en peso de albúmina.

5

63. Método según la reivindicación 62, en el que dicha composición de plasma de animal comprende:

10

- i. el 3,0-6,0% en peso de alfa-2 macroglobulina;
- j. el 4-10% en peso de transferrina;
- k. el 0,25-0,6% en peso de proteína de unión a vitamina D;
- l. el 0,4-1,3% en peso de alfa-1-glicoproteína;
- m. el 40-65% en peso de IgG;
- n. el 1,5-3,25% en peso de IgA;
- o. el 3,5-7% en peso de IgM; y
- p. el 7-15% en peso de albúmina.

15

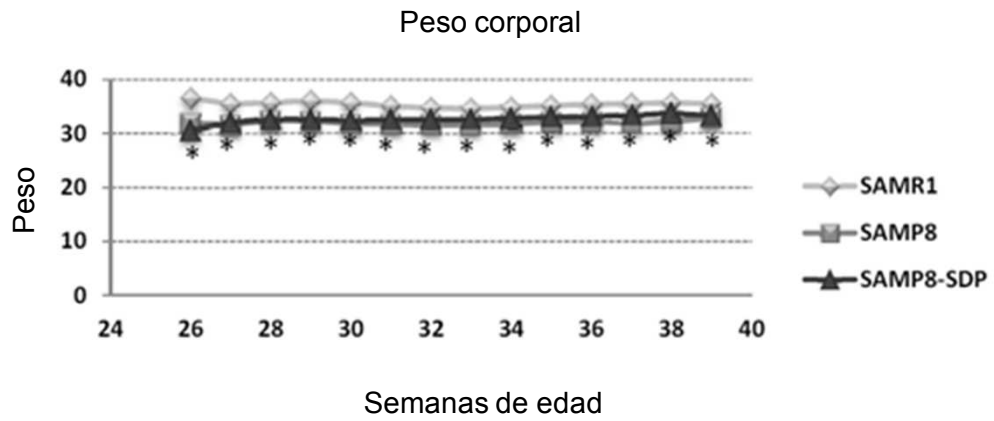


Fig. 1

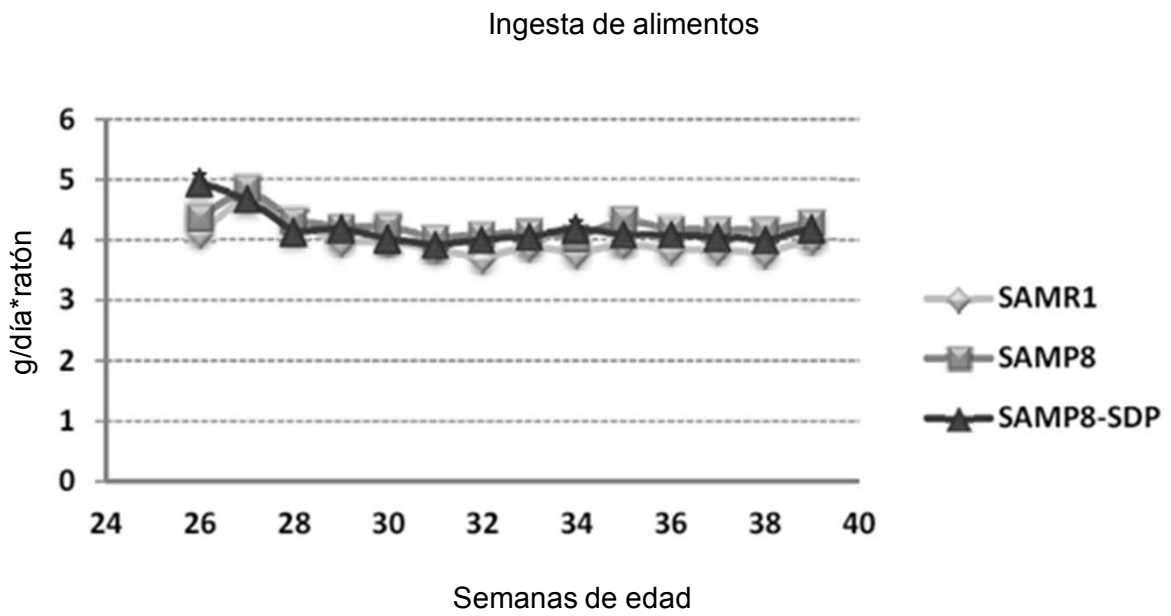


Fig. 2

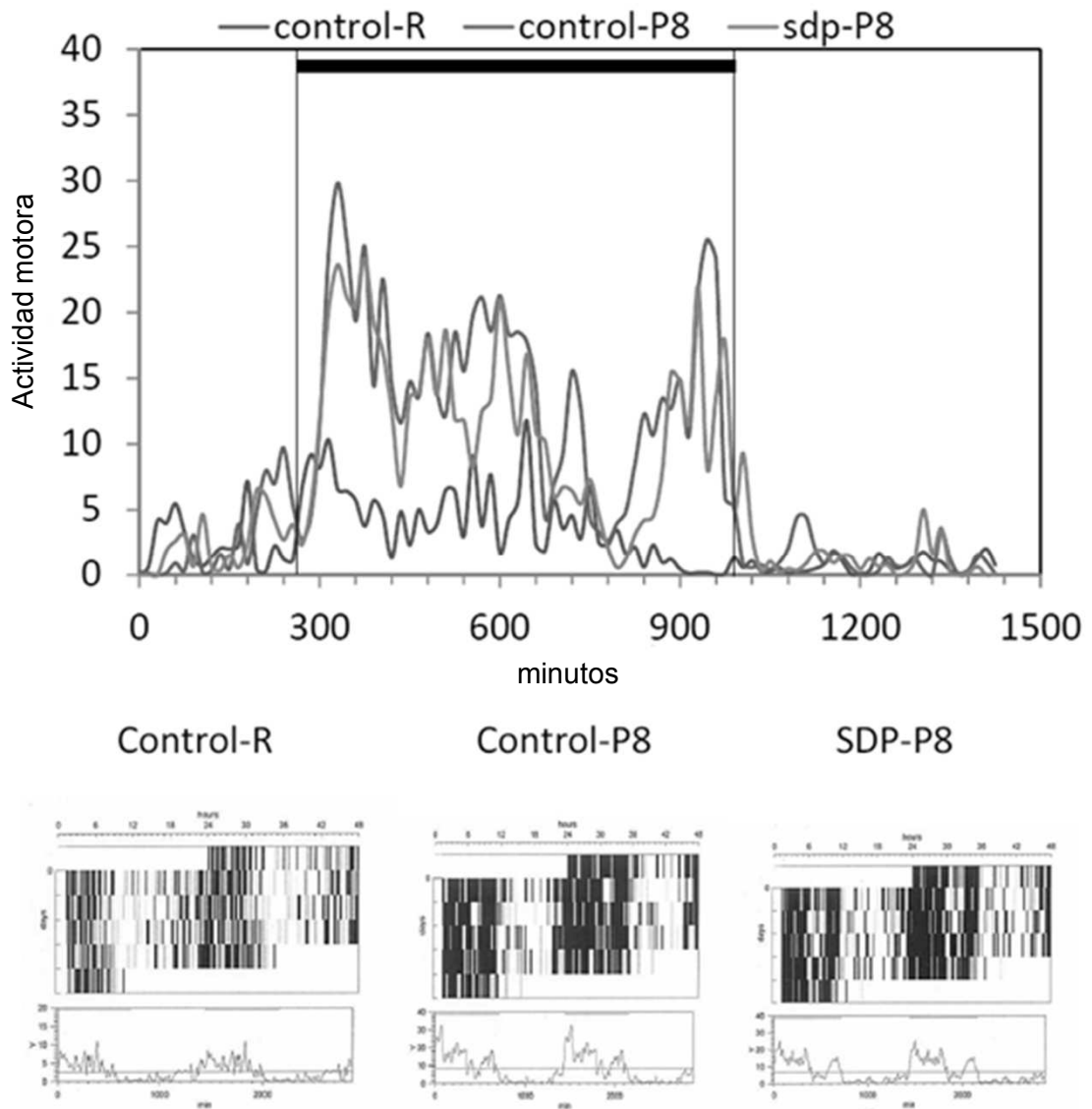


Fig. 3

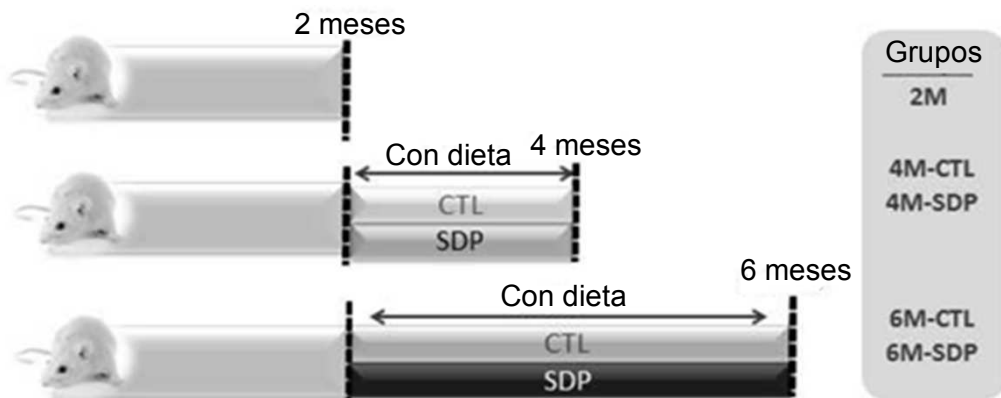


Fig. 4



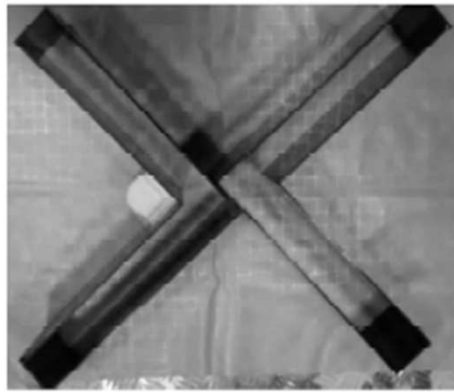


Fig. 5

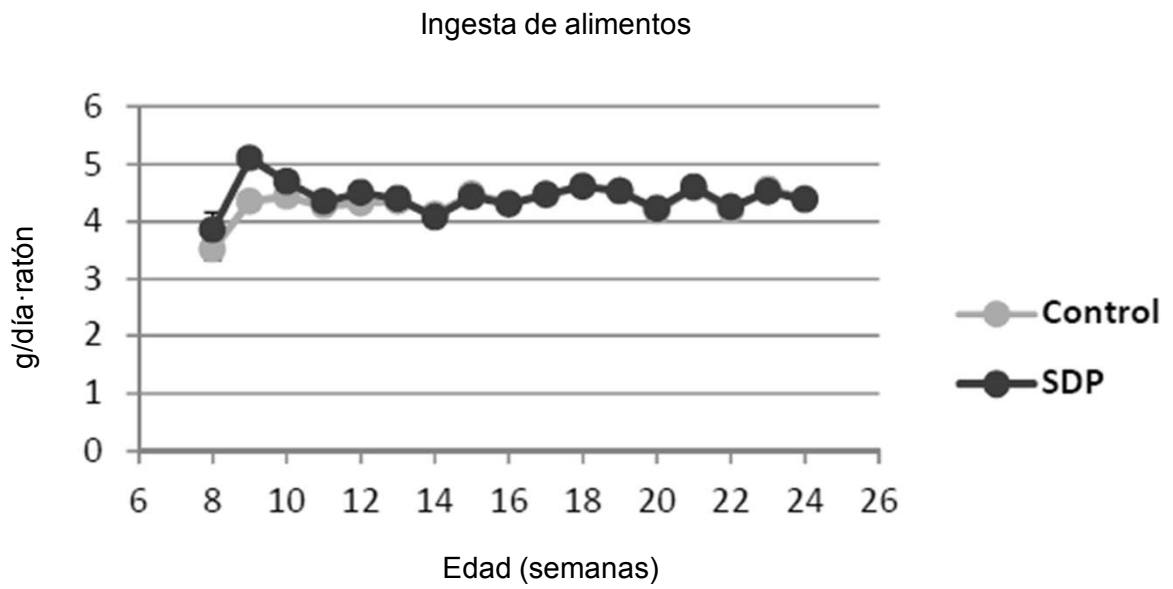


Fig. 6

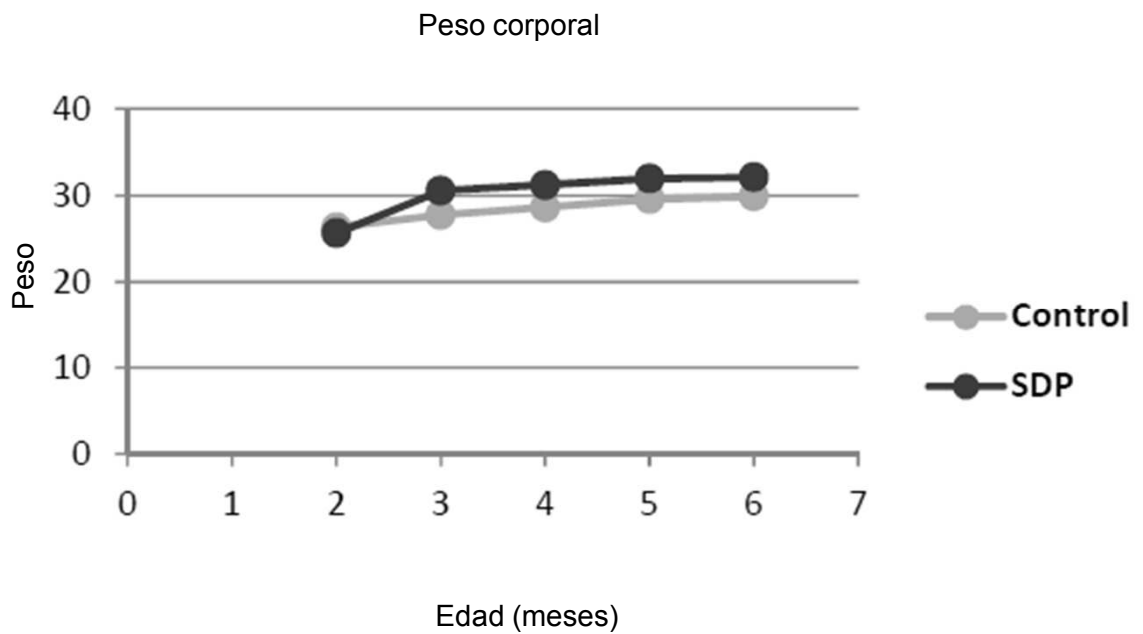


Fig. 7

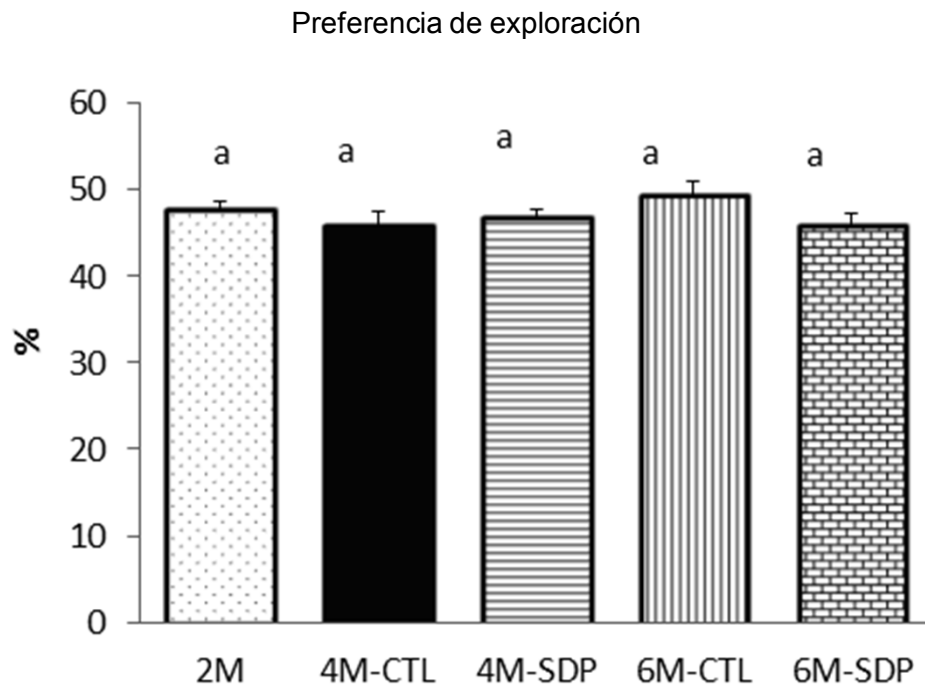


Fig. 8

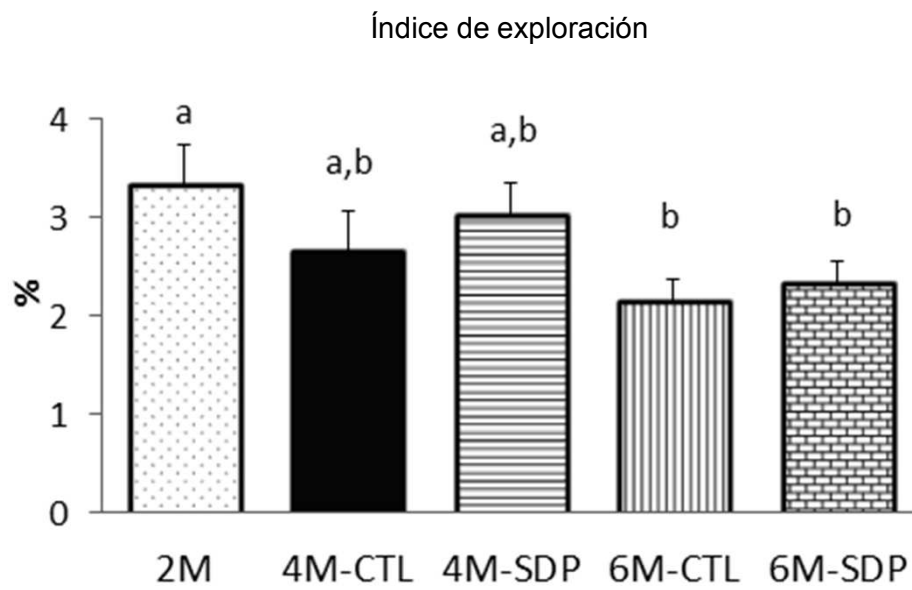


Fig. 9

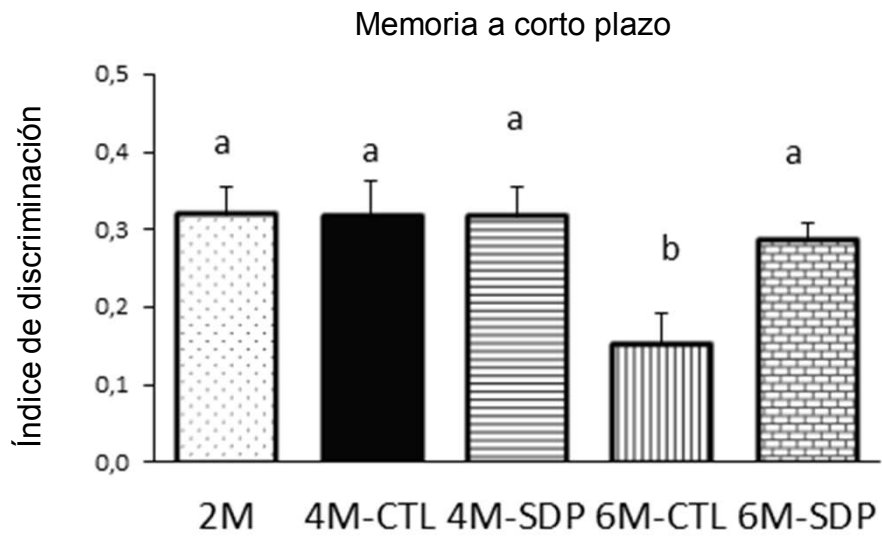


Fig. 10

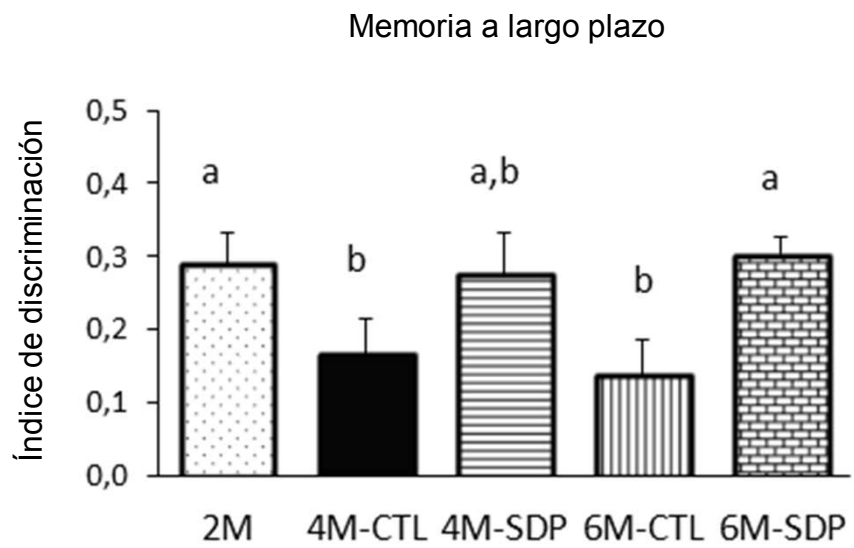


Fig. 11

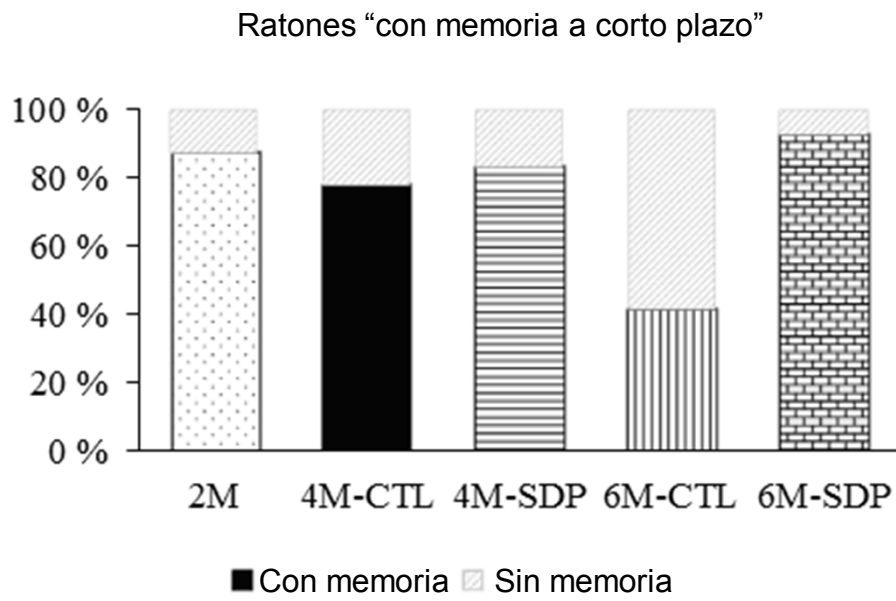


Fig. 12

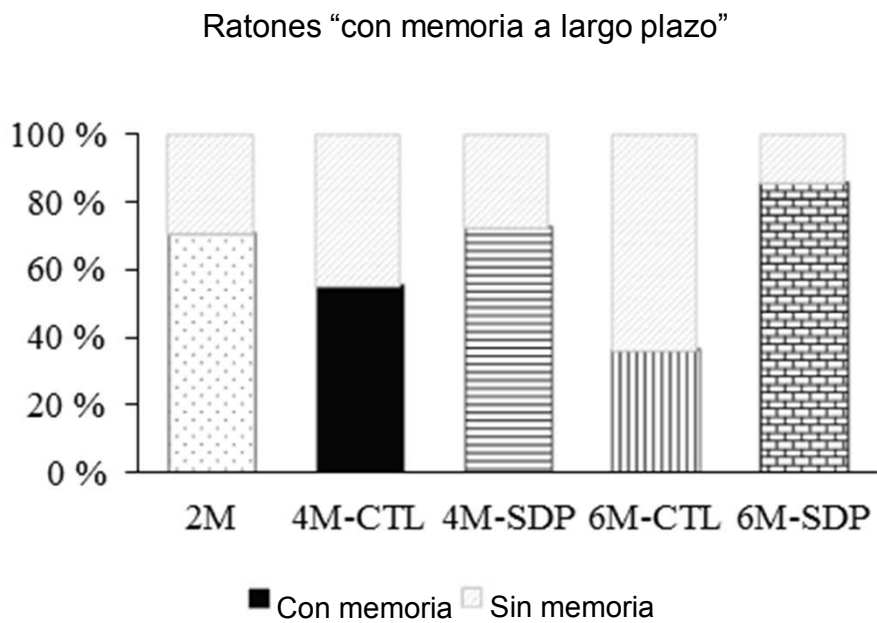


Fig. 13

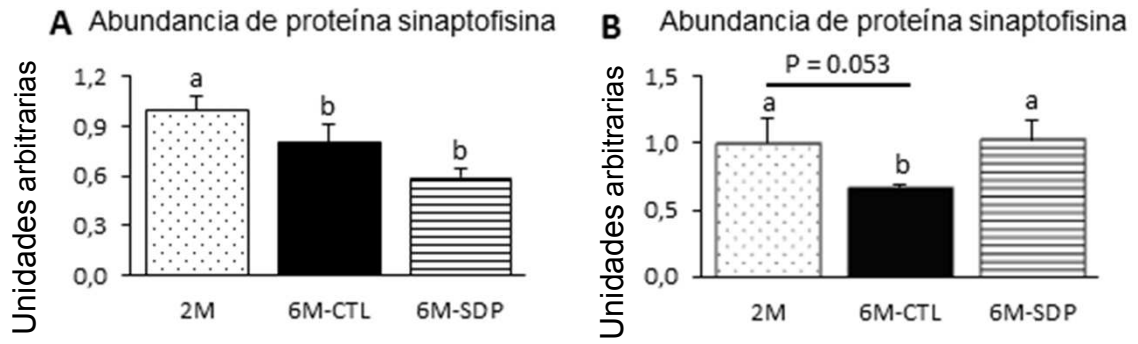


Fig. 14



- ②① N.º solicitud: 201730705  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 18.05.2017  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2006111776 A2 (AIMSCO LTD et al.) 26/10/2006, página 5 línea 4 – página 6 línea 3; página 6 línea 8 – página 7 línea 7; página 7 líneas 12-33	1-7, 10-28
X	US 2015157664 A1 (WYSS-CORAY ANTON et al.) 11/06/2015, párrafos [0032], [0040], [0043], [0054] y [0063]	1-7, 10-28
A	CN 106511378 A (TIAN YE) 22/03/2017, (resumen) World Patent Index [en línea]. Thompson Publications, Ltd. [recuperado el 01/03/2018]. Recuperado de EPOQUE, Base de datos WPI. DW201739, Número de acceso 2017-243839.	1-7, 10-28

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
09.03.2018

Examinador  
M. García Coca

Página  
1/2

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K35/16** (2015.01)

**A61P25/16** (2006.01)

**A61P25/28** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE/NLM, EMBASE/Elsevier, XPESP y Bases de datos de texto completo