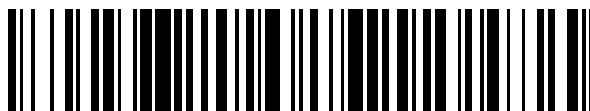


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 076**

51 Int. Cl.:

A61K 36/77 (2006.01)

A61K 36/16 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2013 E 13196952 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2813233**

54 Título: **Composición que comprende extractos naturales**

30 Prioridad:

13.06.2013 IL 22691313

13.06.2013 US 201313917129

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

14.01.2019

73 Titular/es:

INNO-BEV LTD. (100.0%)

167 Hayarkon Street

6345324 Tel Aviv, IL

72 Inventor/es:

FARAGGI, ELI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 696 076 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende extractos naturales

Campo tecnológico

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden extractos de plantas que mejoran el bienestar de una persona.

Antecedentes

El uso de formulaciones de plantas está muy extendido para proporcionar beneficios para la salud. Por ejemplo, se ha notificado que plantas como *guarana*, *ginkgo biloba*, *ginseng* [sp], entre otras, mejoran el estado de salud tanto cuando se utilizan en solitario como combinadas con otros ingredientes adicionales.

10 Por ejemplo, se ha descrito que las semillas de *guarana* tienen efectos estimulantes que se atribuyen por lo general a la presencia de cafeína, que comprende 2,5-5 % del peso del extracto en seco [Haskell CF y col., J. Psychopharmacology, 21, 65-70; 2007]. En esta publicación, se describe que *Guarana* presenta propiedades psicoactivas que se atribuyen a un alto contenido en otros posibles componentes psicoactivos adicionales, que incluyen saponinas y taninos. Asimismo, dicha publicación demuestra el efecto de *guarana* en el estado de ánimo

15 con un aumento dependiente de la dosis de la alerta y la sensación de satisfacción. Tal como se describe, se supone que dos concentraciones bajas (extractos de 37,5 mg y 75 mg) proporcionan efectos cognitivos más beneficiosos que dos concentraciones más altas (extractos de 150 mg y 300 mg).

Asimismo, se describe que la administración de 75 mg de extracto etanólico deshidratado de *guarana* (aproximadamente 12 % de cafeína) a individuos sin fatiga supone una mejora de la memoria secundaria y la velocidad de atención. Se ha esgrimido la hipótesis de que dado el bajo contenido en cafeína (9 mg) de esta dosis de extracto de *guarana*, es poco probable que los efectos puedan atribuirse al contenido en cafeína [Kennedy DO y col., Pharmacol, Biochem Behav, 79: 401-411; 2004].

20

En algunas otras publicaciones, como por ejemplo las Publicaciones de solicitud internacional Nos. WO06/065255 y WO03/101225 se describen composiciones que comprenden extracto de planta (por ejemplo *guarana*, *ginkgo* y *ginseng*) mezclado con cafeína y/o taurina y azúcares.

25

Sumario de la descripción

La presente invención proporciona una composición que comprende:

- (i) entre 30 mg y 70 mg de un extracto de planta *guarana* o un aislado de planta *guarana* obtenido a través de otros procedimientos de aislamiento (no extracción) por cada 100 ml de la composición,
- 30 (ii) entre 30 mg y aproximadamente 70 mg de un extracto de planta *ginkgo biloba* o un aislado de planta *ginkgo biloba* obtenido a través de otros procedimientos de aislamiento (no extracción) por cada 100 ml de la composición y
- (iii) entre 4 ml de azúcares de fruta y 15 ml de azúcares de fruta por cada 100 ml de la composición,

para su uso para mejorar o inhibir la reducción temporal de la funcionalidad física y/o mental de una persona que experimenta caída después del almuerzo,

35 en la que la composición se administra al menos una vez al día durante un período de al menos 7 días y en la que la composición presenta un efecto médicamente despreciable o ningún efecto detectable en la actividad cardíaca de la persona tras la administración.

En algunas realizaciones, la composición comprende también baya del saúco. En otras realizaciones más aún, en 100 ml de la composición final, la baya del saúco está presente en una cantidad de entre aproximadamente 40 mg y aproximadamente 60 mg.

40

Sin vincularse a teoría alguna, se cree que *guarana* y *ginkgo biloba* de las plantas, contienen cada una de ellas entre 20 % y 30 %, a veces, entre 24 % y 29 % incluso a veces aproximadamente 24 % de principios activos. Siendo así, en algunas realizaciones, en una composición de 100 ml se incluyen las siguientes cantidades de componentes

45 activos: (i) entre aproximadamente 6 mg de *guaranina* y aproximadamente 20 mg de *guaranina* (a veces entre 7 y 17 mg); (ii) entre aproximadamente 6 mg y aproximadamente 20 mg de *glucósidos flavonoides* (a veces entre 7 y 17 mg); y (iii) entre aproximadamente 4 ml y aproximadamente 15 ml de azúcares de fruta.

En otras realizaciones, la actividad cardíaca de la persona se determina a través de uno o más parámetros que indican la actividad cardíaca de la persona, seleccionándose dichos uno o más parámetros del grupo que consiste

50 en el pulso, la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Como resultado, la composición es particularmente adecuada para su administración a pacientes cuya actividad cardíaca está ya comprometida de algún modo. Por tanto, normalmente, se administra la composición a un paciente

que padece una afección cardíaca previa o una afección que se podría agravar por taquicardia. Dichas afecciones son muy conocidas e incluyen por ejemplo, arritmia cardíaca, hipo- o hipertensión, angina o dolencias de tipo angina, una historia de infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria o pacientes de edad. Normalmente, se administra la composición a un paciente que está recibiendo uno o más agentes terapéuticos más que provocan o agravan la taquicardia o la hipertensión. Los agentes terapéuticos que provocan o agravan la taquicardia son muy conocidos e incluyen por ejemplo adrenalina, simpaticomiméticos, como agonistas alfa y agonistas beta, simpaticomiméticos de dopamina, anticolinérgicos, antihistamínicos, anfetaminas y teofilina. Los agentes terapéuticos que provocan o agravan la hipertensión son muy conocidos e incluyen por ejemplo antiinflamatorios no esteroideos, descongestionantes, medicaciones contra las migrañas y fármacos para la pérdida de peso.

5 La composición es particularmente adecuada para su consumo oral, p.ej., en forma de una bebida o en una forma adecuada para formar una bebida (p.ej., un comprimido soluble o dispersable, gel o cápsula) y chicles y soportes de goma.

10 La composición se puede proporcionar en cualquier momento ya sea antes o durante el desarrollo de la caída después del almuerzo. Alternativamente, puede administrarse la composición antes del mediodía o en una franja de tiempo de hasta una hora antes de que se desarrolle el post-almuerzo en la persona que lo necesita.

Breve descripción de los dibujos

Para comprender la divulgación y ver cómo se puede poner en práctica, a continuación, se describirán realizaciones como ejemplos no exhaustivos únicamente, haciendo referencia a los siguientes dibujos, en los que:

Las **Figuras 1A y 1B** son gráficos de barras que muestran los efectos de la *composición 1*.

20 Las **Figuras 2A-2E** son gráficos de barras que muestran los efectos de la *composición 2 ("Wakeup")* en la puntuación de vigilancia (EVA, **Figura 2A**), en la capacidad para atender (**Figura 2B**), en la eficacia en el trabajo (**Figura 2C**), en la prueba de recuerdo inmediato de palabras correctas (**Figura 2D**) y en el número de símbolos correctos en la prueba de sustitución de dígitos por símbolos (DSST, **Figura 2E**).

25 Las **Figuras 3A-3D** son gráficos de barras en los que se muestra el efecto de la *composición 3* en los símbolos correctos en la prueba DSST (**Figura 3A**), en la vigilancia (**Figura 3B**), en la capacidad para atender (**Figura 3C**) y en la prueba de recuerdo inmediato de palabras (**Figura 3D**).

Las **Figuras 4A-4D** son gráficos de barras que muestran el efecto de la dosis diaria de la *composición 3* en la prueba de recuerdo inmediato de palabras (**Figura 4A**), sobre los símbolos correctos en la prueba DSST (**Figura 4B**), en la vigilancia (**Figura 4C**) y en la eficacia en el trabajo – puntuaciones EVA (**Figura 4D**).

Descripción detallada de las realizaciones

Las bebidas energéticas incluyen generalmente altas cantidades (por encima de 50 mg/100 ml) de estimulantes como cafeína y/o taurina. Asimismo se sabe que el consumo de café tiene un efecto de despertar. Sin embargo, la cafeína tiene una semivida corta y posibles efectos secundarios, como un aumento del pulso y la presión arterial. Por otra parte, el consumo regular de café tiene como resultado a veces la tolerancia y una sustancial reducción del efecto de la cafeína. Cuando se hace referencia a tolerancia (tolerancia fisiológica) debe entenderse que se hace referencia a una disminución de la respuesta de una persona a las composiciones divulgadas en el presente documento debido a una exposición previa a la composición.

La presente divulgación proporciona composiciones para despertar alternativas. En el aspecto más amplio, la presente divulgación proporciona una composición para mejorar la vigilancia de la persona o su rendimiento sin los efectos secundarios negativos de las bebidas energéticas disponibles hoy en día en el mercado.

45 Concretamente, los autores de la invención han desarrollado composiciones que han conducido a una significativa mejora de las capacidades cognitivas y los parámetros de vigilia medidos después del almuerzo sin aumentar la presión arterial de la persona ni la frecuencia cardíaca en el grado en que se produce normalmente tras el consumo de café o bebidas energéticas que tienen altas cantidades de cafeína, taurina o similares. Por otra parte, los autores de la invención observaron que cuando se utilizó la composición desarrollada diariamente durante un período de varios días no se observó ningún efecto en la tolerancia a la composición.

50 Por otra parte, los autores de la invención compararon el efecto tras el consumo de una composición desvelada en el presente documento con el efecto del consumo de cafeína y observaron que la composición desvelada en el presente documento era al menos igual de buena que la cafeína en cuanto a su capacidad para mejorar la vigilia y las capacidades mentales. Sin embargo, mientras que el consumo de cafeína tuvo como resultado un aumento de la presión arterial y la y frecuencia cardíaca, la composición desvelada en el presente documento resultó ventajosa ya que no estuvo asociada a ningún aumento similar de la actividad cardíaca.

Por otra parte, el uso de la composición desvelada en el presente documento, diariamente, durante un período de varios días, tuvo como resultado una mejora gradual de las mediciones cognitivas (p.ej., el efecto acumulado). Es

decir, se observó un gradual aumento de los parámetros medidos durante el período del estudio.

5 Cuando se hace referencia a una "**planta**" debe entenderse que abarca la planta en su conjunto, así como una o más partes de la misma, incluyendo hojas, tallos, semillas, flores, frutos y raíces. Es posible someter a extracción la planta como una planta fresca (p.ej. como una planta completa) o se puede procesar previamente la planta a través de uno entre secado, semi-secado, cortado, picado, triturado, pulverización y similares.

10 Cuando se hace referencia a "**aislado**" debe entenderse que abarca una sustancia natural obtenida de una planta, así como cualquier análogo sintético o semi-sintético del mismo que tiene una actividad biológica que corresponde a la actividad de la sustancia natural (considerándose el aislado natural, sintético o semi-sintético como principio activo, material activo, componente activo de la planta). En el contexto de la presente divulgación, se obtiene el aislado de la planta a través de otros procedimientos de aislamiento (no a través de técnicas de extracción).

15 Cuando se hace referencia a un "**extracto**" debe entenderse que abarca un producto de separación (o aislamiento) de una o más sustancias de una planta o parte de la planta empleando disolventes. El extracto se obtiene normalmente con un sistema de disolvente acuoso. Los extractos vegetales son muy conocidos en la técnica y pueden utilizarse en diversos disolventes, como por ejemplo, sin limitarse a ellos, pentano, decano, ciclohexano, hexano, éter de petróleo, monoclometano, etanol, butanol, acetona, diclorometano, cloroformo, isopropanol, propanol, acetato de etilo, metanol, butileno glicol, propileno glicol, pentileno glicol, glicerol, éteres, aceites, dióxido de carbono supercrítico, agua o cualquier otro disolvente adecuado o cualquier mezcla de estos disolventes.

En una realización, el extracto vegetal se obtiene en un sistema de agua-alcohol, como por ejemplo, sin limitarse a él, un sistema de agua-etanol.

20 Tal como se ha señalado, cada aislado (por ejemplo en forma de un extracto) comprende "**sustancias activas**" ponderables, que según se cree son sustancias o componentes del extracto responsables del efecto de despertar de la composición final (concretamente, vigilia). En este contextos, ha de apreciarse que solamente una porción del aislado de la planta constituye las sustancias activas y, por tanto, por ejemplo 50 mg del extracto puede incluir solamente una pequeña fracción de sustancias activas. La cantidad de sustancias activas en el aislado puede determinarse por procedimientos analíticos, como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), cromatografía, espectroscopia, y similares.

25 Cuando se hace referencia a "**efecto de despertar**" debe entenderse que abarca cualquier efecto que mejore la funcionalidad física y/o mental de una persona. Sin limitarse solo a ellos, la expresión "**efecto de despertar**" se refiere a una mejora de las capacidades mentales como por ejemplo, cualquiera entre vigilancia, recuerdo inmediato de la palabra, adopción de decisiones y velocidad de respuesta, memoria a corto plazo, concentración, atención, eficacia, mayor actividad o, lo que es similar, reducción de cualquiera entre la somnolencia y la fatiga.

En algunas realizaciones, el efecto de despertar es deseable para personas que experimentan una reducción temporal de las funcionalidades físicas y/o mentales, tal como se han mencionado, p.ej., cuando la persona experimenta una caída después del almuerzo (PLD por sus siglas en inglés).

35 PLD es un fenómeno asociado con el deterioro de la función y la productividad normalmente en el período del mediodía y las 16:00. PLD se considera a veces como un fenómeno circadiano, relacionado con el ritmo circadiano del organismo, ya que se notifica su aparición independientemente de la comida o el consumo de alimentos. Sin embargo, este efecto puede ser más intenso tras la comida. PLD puede atribuirse asimismo distintas causas, incluyendo por ejemplo, cambios hormonales (que se pueden regular también con un marcapasos circadiano) o cambios nutricionales/gastrointestinales. Otra explicación de PLD puede estar relacionada con los cambios de temperatura del cuerpo (un descenso de la temperatura del cuerpo que tiene lugar normalmente en las primeras horas de la tarde que aumenta la tendencia al sueño), un descenso de los niveles de cortisona/cortisol y una redistribución de la sangre que conlleva somnolencia, en particular al mediodía y en las primeras horas de la tarde.

45 Los términos "*mejorar, reducir o inhibir*" tal como se emplean en el presente documento se refieren a un completo abanico de efectos positivos al administrar una persona una composición tal como se desvela en el presente documento.

50 "Persona" significa un ser humano (a veces considerado un paciente) que puede estar afectado por los estados que se detallan en el presente documento, por ejemplo, caída después del almuerzo y los estados asociados y para quien es deseable la composición o el procedimiento descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, se considera que la persona a la que se administra la composición descrita en el presente documento presenta una respuesta a la composición.

El término "respuesta" o "capacidad de respuesta" se refiere a una mejora en al menos un parámetro pertinente tras la administración de la composición en comparación con la ausencia de administración de la composición a la persona o en comparación con los parámetros de la misma persona antes de la administración.

55 Los parámetros de la misma persona pueden determinarse antes de la administración de la composición o en cualquier otro momento siempre que no se le haya administrado a la persona la composición.

En algunas realizaciones, los parámetros están asociados con el "**efecto de despertar**" tal como se ha descrito en el presente documento. Por ejemplo, los parámetros pueden ser una sensación general de la persona, por ejemplo, una sensación de estar despierto en general, una menor tendencia al sueño o una sensación de vitalidad.

5 En otras realizaciones, los parámetros validados emplearon pruebas de las funciones y la vigilancia. En otras realizaciones más, los parámetros son pruebas psicomotoras, cognitivas o de conducta. En algunas realizaciones más, el parámetro medido es al menos uno entre una prueba de recuerdo inmediato de palabras (memoria a corto plazo), una prueba de sustitución de dígitos por símbolos (concentración) y puntuación subjetiva (en una escala visual analógica EVA) o su vigilancia, capacidad de enfoque y eficacia en el trabajo.

Tal como se podrá apreciar:

10 **EVA** se refiere a una prueba analógica visual en la que el participante describe en una línea de 10 cm su sensación subjetiva en relación con el parámetro preguntado. Los títulos de las 3 escalas que se utilizaron fueron: somnoliento – alerta; confuso – atento; y no eficaz – eficaz en la actividad/el trabajo. Se les preguntó a las personas que hicieran una cruz en la línea de acuerdo con su estado en cada prueba y se calculó la puntuación como la longitud (en cm) desde el lado de la izquierda de la línea hasta el punto que marcaron. Por lo tanto, los números fueron del 0 al 10, indicando las puntuaciones más altas a una mayor alerta o mejor rendimiento subjetivo. El uso de estas escalas está muy extendido para evaluar las dolencias subjetivas, incluyendo somnolencia, si bien tienen algunas limitaciones.

15 **DSST** (por sus siglas en inglés) se refiere a la prueba de sustitución de dígitos por símbolos. Es una prueba limitada en el tiempo en la que se requiere que el paciente sustituya los dígitos por símbolos con un límite de tiempo dado (2 minutos). La prueba proporciona datos sobre la precisión y la velocidad para desempeñar la tarea y es una herramienta muy común para evaluar la función y comparar entre varios estados de sueño/alerta.

20 **iWRT** (por sus siglas en inglés) se refiere a la prueba de recuerdo inmediato de palabras, que es una prueba sobre la memoria a corto plazo que es una herramienta muy común para evaluar la función cognitiva y comparar entre varios estados de sueño/alerta. Se presentan treinta palabras no relacionadas al participante, 2 segundos cada palabra, y al final se pide al participante que recuerde el mayor número de palabras que pueda. Se analizan tanto las palabras correctas como las incorrectas y las repetidas. Se ha demostrado que se puede cuantificar la memoria a corto plazo de forma fiable como una función del lóbulo frontal, que puede alterarse por el sueño y mejorarse con la alerta.

25 En el contexto de la presente divulgación, una mejora en al menos uno de los parámetros medidos tiene que ver con proporcionar un efecto de despertar y/o inhibir o reducir la caída después del almuerzo. Una mejora moderada se define como una mejora de al menos 3 %, a veces al menos 5 %, a veces al menos 20 %, a veces incluso al menos 50 %. La mejora moderada se define como una mejora estadísticamente significativa según se determina a través de las pruebas estadísticas convencionales (como por ejemplo la prueba t).

30 Asimismo, en el contexto de la presente divulgación, una mejora en al menos uno de los parámetros (incluyendo la sensación en general) se considera como una mejora o la respuesta a la composición.

35 Tal como se detalla en el presente documento más adelante, la composición puede administrarse según lo necesite la persona o puede administrarse diariamente.

40 Se observó que la composición desvelada en el presente documento tiene un efecto mínimo (análisis de varianza considerándose $p < 0,05$ como estadísticamente significativo), cuando lo hay, en la actividad cardíaca de la persona, comparándose al menos con el efecto de 55 mg de cafeína.

45 Por lo tanto, de acuerdo con algunas realizaciones, la composición desvelada en el presente documento presenta ventajosamente un efecto medicamentoso despreciable o ningún efecto detectable en la actividad cardíaca de la persona tras la administración del mismo a la persona.

Actividad cardíaca tal como se utiliza en el presente documento incluye uno cualquiera de los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca, presión arterial, (presión arterial sistólica y diastólica), etc.

50 Cuando se hace referencia a "**médicamente despreciable**" o "**sin efecto detectado**" debe entenderse que se refiere a un cambio marginal que estadísticamente no es significativo según se determina a través de pruebas estadísticas convencionales (como prueba T) o a un efecto que está por debajo de los cambios que se pueden detectar aplicando procedimientos convencionales. En algunas realizaciones, se determina la actividad cardíaca antes de consumir la composición y se compara con la actividad determinada tras el consumo de la composición para demostrar el efecto marginal o la ausencia de efecto en la actividad cardíaca.

En algunas realizaciones, se determina la actividad cardíaca dentro de una franja de tiempo de hasta 24 horas tras la administración de dicha composición, a veces hasta 12 horas tras la administración y a veces hasta 6 horas tras la administración.

El uso de la composición de la invención implica la administración de una cantidad eficaz de la composición a una persona.

Tal como se utiliza en el presente documento se pretende que la expresión "*cantidad eficaz*" signifique la cantidad de una composición y, en particular, de los componentes activos en ella, que mejorarán el estado de la persona y en el contexto de la presente divulgación proporcionan el "*efecto de despertar*" tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones esta expresión se refiere a la cantidad de la composición y, en particular, de los componentes activos en ella, que se administra a una persona que lo necesita, necesaria para llevar a efecto el cambio beneficioso en el estado o para reducir, inhibir o mejorar el estado o desarrollo del estado. En otras realizaciones, la cantidad que se administre *mejora, reduce o inhibe*, por ejemplo, la caída después del almuerzo, sin afectar a la actividad cardíaca de la persona.

En algunas realizaciones, proporcionar o administrar la composición descrita en el presente documento induce una respuesta positiva a la composición (o al procedimiento de administración de la composición).

En el contexto de la presente divulgación, cuando se hace referencia a *guarana* debe entenderse que significa *Paullinia cupana* conocida también con los nombres de *Paullinia cryan* y *Paullinia sorbilis*.

De acuerdo con la presente divulgación, el aislado de *guarana* utilizado en el presente documento, se prepara por extracción de cualquier parte de la planta. En algunas realizaciones, el extracto es de semillas de *guarana*. La extracción de las semillas puede obtenerse a través de varios procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se lleva a cabo la extracción de la semilla en un sistema de etanol acuoso tras lo cual se evapora el etanol y se seca el extracto de *guarana* residual. El extracto seco puede hidratarse antes de su uso. Las semillas pueden estar frescas o secarse antes de la extracción.

En algunas realizaciones, el extracto de *guarana* es extracto de semillas de *guarana*.

La cantidad de extracto de *guarana* en la composición puede variar. En algunas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 30 mg de extracto de *guarana* /100 ml composición y aproximadamente 70 mg de extracto de *guarana* /100 ml de composición.

En otras realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 40 mg de extracto de extracto de *guarana* /100 ml de composición y aproximadamente 60 mg de extracto de *guarana* /100 ml de composición. Estas cantidades pueden corresponder a entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % (p/v) de extracto de *guarana* en la composición final.

En algunas realizaciones, 100 ml de la composición comprende entre aproximadamente 45 mg y 55 mg de extracto de *guarana*, a veces, entre aproximadamente 48 mg y 51 mg de extracto de *guarana*.

En una realización, 100 ml de la composición comprende aproximadamente 49 mg de extracto de *guarana*.

Tal como se podrá apreciar, el extracto comprende sustancias activas, algunas de ellas conocidas en la técnica. Por ejemplo *guarana* y esto incluye semillas de *guarana* que como se sabe incluye *guaranina* (cafeína), taninos y saponinas. Por otra parte, *guarana* puede incluir por ejemplo alcaloides como teofilina y teobromina.

En el contexto de la presente divulgación, las sustancias activas en *guarana* incluyen, sin limitarse a las expuestas en el presente documento, *guaranina* (cafeína), taninos, saponinas y alcaloides como teofilina y teobromina.

Cuando se hace referencia a *guaranina* debe entenderse que incluye también otras sustancias activas divulgadas en el presente documento.

Tal como se ha señalado, la composición final comprende entre 30 y 70 mg de un extracto de planta *guarana* o un aislado de planta *guarana* obtenido a través de otros procedimientos de aislamiento (no extracción). Dicha cantidad de aislado de *guarana* de una planta proporciona, en algunas realizaciones, entre aproximadamente 6 mg y aproximadamente 20 mg de *guaranina* en 100 ml de la composición final, a veces entre 7 y 17 mg de *guaranina* en 100 ml de la composición final.

En otras realizaciones, el extracto de *guarana* proporciona aproximadamente 14 mg de *guaranina* en 100 ml de la composición final. Puede considerarse que esta cantidad constituye de 20 % a 30 % p/v de *guaranina* (en 100 ml de la composición final), a veces entre 24 % y 29 % o aproximadamente 24 % de *guaranina* (en 100 ml de la composición final).

En algunas otras realizaciones más, el aislado de *guarana* utilizado en el presente documento se refiere a *guaranina* preparado por procedimientos de síntesis o por modificación de *guaranina* natural (p.ej. semi-sintética).

En algunas realizaciones, el aislado de *ginkgo biloba* utilizado en el presente documento, se prepara por extracción de cualquier parte de la planta. En algunas realizaciones, el extracto es de hojas de *ginkgo biloba*.

Tal como se ha señalado, la extracción puede obtenerse a través de varios procedimientos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, pueden obtenerse extracto de hojas de *ginkgo biloba* utilizando un sistema de extracción etanol/agua, en el que la fracción deseada de la extracción (el extracto de *ginkgo biloba*) está dentro de la fracción de agua.

En algunas realizaciones, el extracto de *ginkgo biloba* es extracto de hojas de *ginkgo biloba*.

5 La cantidad de extracto *ginkgo biloba* en la composición puede variar. En algunas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 30 mg de extracto de *ginkgo biloba* /100 ml de composición y aproximadamente 70 mg de extracto de *ginkgo biloba* /100 ml de composición.

10 En otras realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 40 mg de extracto de *ginkgo biloba* /100 ml de composición y aproximadamente 60 mg de extracto de *ginkgo biloba* /100 ml de composición. Estas cantidades pueden corresponder a entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % (p/v) de extracto de *ginkgo biloba*.

En algunas realizaciones, 100 ml de la composición comprende entre aproximadamente 45 mg y 55 mg de extracto *ginkgo biloba*, a veces, entre aproximadamente 48 mg y 51 mg de extracto de *ginkgo biloba*

En una realización, 100 ml de la composición comprenden aproximadamente 49 mg de extracto de *ginkgo biloba*.

15 Tal como se puede apreciar, el extracto comprende sustancias activas algunas de las cuales son conocidas en la técnica. Por ejemplo, se sabe que *ginkgo biloba*, y esto incluye hojas de *ginkgo biloba*, incluye glucósidos flavonoides y terpenoides (ginkgolidos, bilobalidos). De acuerdo con una realización, la cantidad de glucósidos flavonoides se determina como la cantidad de sustancias activas en el extracto de *ginkgo biloba*. La cantidad puede determinarse utilizando por ejemplo HPLC.

20 Tal como se ha señalado, la composición final comprende entre 30 y 70 mg de un extracto de planta *ginkgo biloba* o un aislado de planta *ginkgo biloba* obtenido a través de otros procedimientos de aislamiento (no extracción). Dicha cantidad de extracto de *ginkgo biloba* proporciona, en algunas realizaciones, entre aproximadamente 6 mg y aproximadamente 20 mg de glucósidos flavonoides en 100 ml de la composición final, a veces entre 7 y 17 mg de glucósidos flavonoides en 100 ml de la composición final.

25 En otras realizaciones, el extracto de *ginkgo biloba* proporciona aproximadamente 11 mg de glucósidos flavonoides en 100 ml de la composición final. Puede considerarse que esta cantidad constituye entre 20 % p/v y 30 %, a veces entre 24 % y 29 % o aproximadamente 24 % de glucósidos flavonoides (en 100 ml de la composición final).

Tal como se podrá apreciar, se pueden encontrar diversos glucósidos flavonoides en las plantas y entre ellos se incluyen, sin limitarse solo a ellos, hesperidina, naringina, rutina y quercitrina.

En otras realizaciones, el aislado de *ginkgo biloba* comprende glucósidos flavonoides sintéticos.

30 En algunas realizaciones, la composición comprende en 100 ml de la composición final entre aproximadamente 6 mg y aproximadamente 20 mg de *guaranina* y entre aproximadamente 6 mg y aproximadamente 20 mg de glucósidos flavonoides.

La composición de la presente divulgación puede comprender por ejemplo aislado de planta *guarana* y glucósidos flavonoides sintéticos o *visa versa*, concretamente *guaranina* sintética y glucósidos flavonoides aislados de planta.

35 En algunas realizaciones, en una composición de 100 ml se incluyen las siguientes cantidades: (i) entre aproximadamente 6 mg de *guaranina* y aproximadamente 20 mg de *guaranina* (a veces entre 7 y 17 mg); (ii) entre aproximadamente 6 mg y aproximadamente 20 mg de *glucósidos flavonoides* (a veces entre 7 y 17 mg); y (iii) entre aproximadamente 4 mg y aproximadamente 15 mg de azúcares de fruta.

40 Si bien se sabe que *ginkgo biloba* proporciona un aporte nutricional a la alerta mental, la memoria a corto y largo plazo, mayor velocidad de reacción, mejor claridad mental, potenciación del nivel de vitalidad, mejora de la salud circulatoria y salud de los vasos sanguíneos, su combinación con *guarana* en las cantidades que se proporciona en el presente documento y en ausencia de altas cantidades de cafeína u otros estimulantes aceptables (cantidad por encima de 50 mg / 100 ml), presentó superioridad con respecto a las composiciones que comprendían dichas cantidades de estimulantes. En ausencia de altas cantidades de cafeína o similares, las composiciones divulgadas en el presente documento se consideran como "**esencialmente libres de estimulantes**". La expresión "**esencialmente libres de estimulantes**" se utiliza en el presente documento para expresar que la cantidad de estimulantes, como cafeína y/o taurina en la composición no es superior a 10 % p/v de la composición final (de 100 ml de la composición final).

50 Cuando se hace referencia a "**estimulantes**", debe entenderse que se refiere a cualquier sustancia conocida por mejorar la función mental o física de una persona, tal como se ha descrito. Entre los ejemplos no exhaustivos de estimulantes se incluyen, sin limitarse a ellos cafeína, taurina, complejo de vitamina B.

La cafeína es el estimulante más común que se encuentra de forma natural en el café, el té y cuyo uso está muy extendido en refrescos, especialmente en mayor cantidad en bebidas energéticas. Se sabe que es útil como

estimulante cardíaco y como estimulante mental. Un inconveniente de utilizar cafeína reside en su efecto al aumentar el pulso cardíaco y la presión arterial. Por otra parte, el consumo regular de café tiene como resultado la tolerancia y una sustancial reducción del efecto de la cafeína. Taurina se considera un estimulante similar.

5 Se incluye también en la composición final divulgada en el presente documento azúcares de fruta. Éstos incluyen edulcorantes de fruta naturales extraídos totalmente de frutas. En algunas realizaciones, los azúcares de fruta se seleccionan por tener un bajo índice glucémico.

10 En algunas realizaciones, el edulcorante de fruta natural se extrae de manzanas, uvas, peras, piña, naranja, melocotón, etc. Se sabe que dichos extractos tienen un nivel Brix de entre 60 ° Bx y 80 ° Bx (a 20 °C). Los azúcares de fruta pueden añadirse a la composición en forma de azúcar cristalina o jarabes de azúcar. Se pueden obtener añadiendo a la composición final una cantidad que constituye entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 15 % de azúcar de fruta. En alguna otra realización, la composición comprende entre aproximadamente 6 % y aproximadamente 10 % de azúcares de fruta. En otras realizaciones más, la composición comprende entre aproximadamente 7 % y aproximadamente 8 % de azúcares de fruta (que corresponden a entre 6 y 10 ml azúcares de fruta en 100 ml de la composición final).

15 En algunas realizaciones, los azúcares de fruta están disponibles en el mercado, como por ejemplo todos los producto edulcorantes de la fruta natural conocidos como Fruit-up® (WILD Valencia S.A).

En algunas realizaciones, la composición puede comprender también sustancias derivadas de las plantas.

20 En una realización, la composición comprende un extracto de baya del saúco, en particular, la baya del sauco negro (*Sambucus nigra*) que proporciona una fuente de vitaminas A, B y C, bioflavonoides y antocianinas. La extracción de la baya se realiza a través de una técnica conocida. De acuerdo con algunas realizaciones, la extracción se realiza utilizando un sistema de extracción etanol/agua. El extracto es la fracción soluble en agua.

De acuerdo con algunas realizaciones, el extracto de baya del saúco se incluye en la composición final en una cantidad entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,06 % (v/p).

25 En algunas realizaciones, el extracto de baya del saúco se añade en una cantidad entre aproximadamente 0,04 % y aproximadamente 0,05 % (v/p).

En algunas realizaciones, la composición final comprende entre 40 mg y 60 mg del extracto de baya del saúco (en 100 ml de la composición final), a veces, en una cantidad de aproximadamente 49 mg del extracto de baya del saúco en 100 ml de la composición final.

30 En algunas realizaciones, la sustancia activa en la baya del saúco comprende antocianinas y la cantidad de antocianinas en el extracto de baya del saúco puede constituir entre 1 % y 5 %, a veces entre 2 % y 4 %. En algunas realizaciones, el extracto de baya del saúco comprende 3 % de antocianinas. Las antocianinas se encuentran en diferentes partes de la planta como hojas, tallos, raíces, flores y frutos. Las antocianinas consisten en una estructura principal conocida como antocianidina que está unida a uno entre estos tres azúcares: arabinosa, glucosa o galactosa.

35 La composición puede comprender otros ingredientes adicionales como por ejemplo uno o más edulcorantes artificiales, minerales, vitaminas (por ejemplo vitamina A, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D3, vitamina E, ácido fólico). La composición puede comprender agentes edulcorantes, de tal manera que puedan proporcionar por ejemplo un sabor a limón.

40 Se ha observado que la composición desvelada en el presente documento es superior con respecto al consumo de 50 mg de cafeína. Si bien la composición y el consumo de 50 mg de cafeína puede considerarse como portador de un efecto de despertar similar, se demuestra claramente en el presente documento (en los siguientes ejemplos no exhaustivos) que la cafeína afecta a la frecuencia cardíaca y la presión arterial en un grado que no se observa con la composición desvelada en el presente documento.

45 Se ha observado que la composición desvelada en el presente documento es adecuada para una dosis diaria, ya que las personas a las que se les proporciona la composición diariamente no presentaron tolerancia a la composición y a veces incluso presentaron un efecto acumulativo favorable (p.ej., un efecto de despertar beneficioso) de la composición.

50 Específicamente, tal como se muestra en el Ejemplo 5 en el presente documento, más adelante, el consumo de la composición durante un período de 30 días tuvo como resultado una mejora en las pruebas empleadas de vigilancia y función validadas, tal como se detalla en el presente documento.

Por otra parte, el consumo de la composición durante 30 días condujo a una mejora en el valor basal medido. Sin pretender vincularse a teoría alguna, se sugiere que dicha mejora puede atribuirse al efecto acumulativo de la composición.

Cabe destacar que, en contraste con el consumo de cafeína, la composición se toleró perfectamente durante el

período de tiempo de la prueba.

En otras realizaciones, la composición es para su uso durante un periodo de al menos 14 días. En otras realizaciones más, la composición es para su uso durante un período de al menos 30 días.

5 En otras realizaciones, la composición es para su uso una o dos veces al día. En otras realizaciones más, la composición es para su uso una vez al día.

10 El consumo (uso, administración, provisión) de la composición de la composición desarrollada puede ser en general en cualquier momento del día. En algunas realizaciones, la composición es para su uso durante o antes de que se desarrolle la caída después del almuerzo. En otras realizaciones, la composición es para su uso antes del mediodía o en una franja de tiempo de hasta una hora antes de que se desarrolle la caída de después del almuerzo en una persona que lo necesita.

15 En algunas realizaciones, la composición desvelada en el presente documento puede proporcionarse como una bebida, como por ejemplo una bebida energética. Por ejemplo, la bebida energética puede utilizarse antes del almuerzo y puede ayudar en la caída después del almuerzo. En otras realizaciones, la composición puede utilizarse como una bebida. En otras realizaciones, la composición puede mezclarse con otros líquidos como agua, materiales aromatizantes, zumos naturales, etc.

En otras realizaciones, la composición puede proporcionarse en forma de comprimidos, en los que los ingredientes se comprimen combinados con celulosa microcristalina en un comprimido. El comprimido puede presentar una forma adecuada para su disolución en agua o en cualquier otro líquido adecuado para el consumo humano.

Descripción detallada de algunos ejemplos no exhaustivos

20 **Ejemplo 1 Preparación de varias composiciones**

Procedimientos:

25 Se mezclaron los ingredientes, disolviéndose primero los azúcares de fruta (polisacáridos) por mezclado con agua a 25-35 °C durante al menos 20 minutos. A continuación, se añade el resto de los componentes al mismo tiempo que se sigue mezclando durante un período de 30 minutos más. Alternativamente, se mezclan sorbato, extractos de plantas y estabilizantes en 10 % de agua antes de añadir los azúcares. A veces, el mezclado se realiza con fuerza de cizallamiento.

Resultados:

Se formularon las siguientes composiciones:

Tabla 1 - Componentes de la composición 1

Ingrediente	Cantidad in 100 ml	
	líquido (ml)	polvo (g)
Agua (Superherb, Israel)	82	
Fruit up (Wild)	8	
Pectina (HF 102) (Shavit , Israel)		0,25
Goma de xantana (Shavit , Israel)		0,02
Concentrado de manzana (Black & Decker)		10
Vitamina C (Shavit, Israel)		0,03
Aroma de manzana (Wild)	0,08	
Aroma de bayas (Wild)	0,09	
Zanahoria negra (Wild)	0,024	
Ácido cítrico (anhidro) (Shavit, Israel)		0,1
Sorbato (Shavit, Israel)		0,2
Extracto de <i>guarana</i> (FIC NatuRx)		0,063

ES 2 696 076 T3

(continuación)

Ingrediente	Cantidad in 100 ml	
	líquido (ml)	polvo (g)
Extracto de baya del saúco (FIC NatuRx)		0,05
Extracto Ginkgo (FIC NatuRx)		0,05

Tabla 2 -Componentes de la *composición 2*

Ingrediente	% en 100 ml
Agua (Superherb, Israel)	88,397
Azúcar Fruit up (WILD)	7,887
Sucralosa líquida (Black & Decker)	1,183
Con centrado de pomelo (Black & Decker)	0,986
Ácido cítrico (Shavit , Israel)	0,493
Aroma de naranja natural en polvo (WILD)	0,394
Sorbato potásico (Shavit, Israel)	0,197
Aroma de lima natural líquida (WILD)	0,197
Aroma de pomelo natural líquido (WILD)	0,089
Extracto de baya del saúco (FIC NatuRx)	0,049
Extracto de <i>guarana</i> (FIC NatuRx)	0,049
Extracto de ginkgo (FIC NatuRx)	0,049

Tabla 3-Componentes de la *composición 3 ("para despertar")*

Ingrediente	% en 100 ml
Agua (Frutarom, Israel)	87,5
Azúcar Fruit up (Wild)	7,9
Azúcar (Frutarom, Israel)	4,0
Sucralosa (Frutarom, Israel)	0,0075
Ácido cítrico (Frutarom, Israel)	0,35
Sorbato potásico (Frutarom, Israel)	0,02
Goma de xantana (Frutarom, Israel)	0,03
Extracto de baya del saúco (FIC NatuRx)	0,049
Extracto de <i>guarana</i> (FIC NatuRx)	0,049
Extracto de hoja de ginkgo Biloba (FIC NatuRx)	0,049
Masking Nat (Frutarom, Israel)	0,030
Hierba de limón (Frutarom, Israel)	0,02

Tabla 4 -Componentes de la composición 4 (*composición de cafeína*)

Ingrediente	Cantidad in 100 ml	
	Líquido (ml)	Polvo (gramos)
Agua	82	
Glucosa	8	
Pectina		0,25
Goma de xantana (Shavit, Israel)		0,02
Concentrado de manzana (Black & Decker)		10
Aroma de manzana (Wild)	0,08	
Aroma de bayas (Wild)	0,09	
Zanahoria negra (Wild)	0,024	
Ácido cítrico (anhidro)		0,1
Sorbato (Shavit, Israel)		0,2
Cafeína (Superherb, Israel)		0,050

Tabla 5 -Componentes de la composición 5 (*Placebo*)

Ingrediente	Cantidad in 100 ml	
	Líquido (ml)	Polvo (gramos)
Agua	82	
Glucosa	8	
Pectina		0,25
Goma de xantana (Shavit , Israel)		0,02
Concentrado de manzana (Black & Decker)		10
Aroma de manzana (Wild)	0,08	
Aroma de bayas (Wild)	0,09	
Zanahoria negra (Wild)	0,024	
Ácido cítrico (anhidro)		0,1
Sorbato (Shavit, Israel)		0,2

Ejemplo 2 – Estudio sensorial y de consumo

Procedimiento:

- 5 La población de estudio incluyó 98 adultos (edades de 25 a 35), 60 % hombres y 40 % mujeres teniendo un 68 % de la población total un grado académico.

10 Se proporcionó a cada participante 4 bebidas de la *composición 1* y se le pidió que se bebiera una bebida después del almuerzo durante un período de tiempo de 4 días y se les dio una lista de preguntas. Cuatro días después de consumir la formulación, se llevó un seguimiento de las anotaciones sobre las preguntas que hicieron los participantes.

Resultados:

Los resultados de este estudio obtenidos con la *composición 1* indicaron que al consumir la fórmula tras el almuerzo

71 % de los participantes notificaron que se sentían despiertos una hora después de consumir la fórmula (**Figura 1A**), 66 % notificaron que la vigilia se conservó durante un período de tiempo de 2-3 horas (**Figura 1B**).

Ejemplo 3 Estudios clínicos

Procedimientos:

5 Se reclutó a un grupo de 30 voluntarios no fumadores sanos (13 hombres, 17 mujeres) para la prueba a través de anuncios en la facultad de medicina. Los voluntarios tenían una edad promedio de $36,6 \pm 12,4$ años (intervalo 18-61) y un valor de IMC de $24,3 \pm 3,5$ Kg/m² (intervalo 17,0-31,8). Todos ellos se encontraban en un estado médico estable, sin ninguna enfermedad crónica ni medicación.

10 En la primera visita del estudio, se les ofreció una explicación del estudio, firmaron el consentimiento informado y se les entrenó para realizar el estudio. A continuación, el estudio consistió en 3 visitas más con 6 ± 3 días entre cada 2 visitas del estudio. Las 3 visitas del estudio fueron realizadas de manera similar, en el momento exacto del día, tal como se describe a continuación.

15 En cada una de las visitas el voluntario consumió un almuerzo normal entre 12:00 - 13:00, que incluyó por ejemplo carne, pescado, arroz, verduras o un plato vegetariano sin postre. Tras el almuerzo, cada uno de los voluntarios consumió o bien la *composición 2* (fórmula probada), 50 mg de cafeína (*composición 4*, composición de control de cafeína) o placebo (*composición 5*) en un régimen de doble ocultación cruzada. Las tres bebidas tenían un aspecto y un gusto similar y se presentaron en una botella similar que contenía 100 ml de volumen.

20 Se les pidió a los voluntarios que mantuvieran una pauta estable y regular y que mantuvieran un régimen de sueño/vigilia estable durante el período de estudio. Se les pidió que mantuvieran un período en la cama y una actividad diaria estable durante el período del estudio. Concretamente, se les pidió que se acostaran y que se levantaran por la mañana a las mismas horas antes y en los días de las visitas del estudio. Se les pidió además que mantuvieran un desayuno similar en las tres mañanas de las visitas del estudio.

Cada visita tuvo la misma rutina: los participantes almorzaron e inmediatamente después consumieron 100 ml de la *composición 2*, *composición 4* (cafeína) o *composición 5* (placebo).

25 Se analizó a cada uno de los voluntarios 30 minutos y 120 minutos después del consumo midiendo los signos vitales, presión arterial y se utilizaron pruebas de la función y vigilancia normales comúnmente validados como la prueba de recuerdo inmediato de palabras (memoria a corto plazo), prueba de sustitución de dígitos por símbolos (concentración) y puntuación subjetiva (en una escala visual analógica EVA) de su vigilancia, capacidad de atención y eficacia en el trabajo.

30 Se compararon los resultados de las tres visitas aplicando un análisis de varianza de una vía, considerando $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Este estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional (IRB, Comisión de Helsinki) del Rambam Medical Center y todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de participar.

Pruebas psicomotriz/cognitiva y conductual utilizadas en el estudio

35 **EVA** – una prueba visual analógica en la que el participante describió en una línea de 10 cm la escala su sensación subjetiva en relación con el parámetro preguntado. Los títulos de las 3 escalas que se utilizaron fueron: somnoliento – alerta; confuso – atento; y no eficaz – eficaz en la actividad/el trabajo. Se les preguntó a las personas que hicieran una cruz en la línea de acuerdo con su estado en cada prueba y se calculó la puntuación como la longitud (en cm) desde el lado de la izquierda de la línea hasta el punto que marcaron. Por lo tanto, los números fueron del 0 al 10, 40 indicando las puntuaciones más altas una mayor alerta o mejor rendimiento subjetivo. El uso de estas escalas está muy extendido para evaluar las dolencias subjetivas, incluyendo somnolencia, si bien tienen algunas limitaciones.

45 **DSST** (por sus siglas en inglés), prueba de sustitución de dígitos por símbolos, es una prueba limitada en el tiempo en la que se requiere que el paciente sustituya los dígitos por símbolos con un límite de tiempo dado (2 minutos). La prueba proporciona datos sobre la precisión y la velocidad de desempeñar la tarea y es una herramienta muy común para evaluar la función y comparar entre varios estados de sueño/alerta.

50 **iWRT** (por sus siglas en inglés), prueba de recuerdo inmediato de palabras, es una prueba sobre la memoria a corto plazo que es una herramienta muy común para evaluar la función cognitiva y comparar entre varios estados de sueño/alerta. Se presentan treinta palabras no relacionadas al participante, 2 segundos cada palabra, y al final se pide al participante que recuerde el mayor número de palabras que pueda. Se analizan tanto las palabras correctas como las incorrectas y las repetidas. Se ha demostrado que se puede cuantificar la memoria a corto plazo de forma fiable como una función del lóbulo frontal, que puede alterarse por el sueño y mejorarse con la alerta.

Resultados:

Todos los voluntarios completaron el estudio. Dos participantes se sintieron adormilados después de consumir la

composición que contenía 50 mg de cafeína. No se observaron efectos secundarios ni dolencias tras consumir las *composiciones* 2 o 5, es decir, las fórmulas de ensayo y el placebo.

5 En todas las pruebas de rendimiento y de evaluación subjetiva de la vigilancia y eficacia, los resultados obtenidos tras el consumo de tanto de la *composición* 2 como 5 (composición de ensayo y composición de control de cafeína) fueron significativamente menores 30 minutos después del almuerzo en comparación con el placebo. Sin embargo, 2 horas después del almuerzo, el efecto de la formulación analizada se mantuvo, mientras que el efecto de la bebida que contenía cafeína se deterioró (**Figuras 2A, 2B y 2C**).

10 Tal como se puede observar, 30 minutos después de consumir las *composiciones* 2 y 5, no hubo ninguna mejora significativa. Sin embargo, 2 horas después de consumirlas se observó un deterioro de la propia puntuación tras la cafeína (en las 3 dimensiones) y solamente después de “despertarse” la vigilancia y el rendimiento fueron altos.

Tal como se puede observar en la **Figura 2D**, el número de palabras correctas recordadas 30 minutos después del consumo fue en cierto modo similar en el grupo que consumió la fórmula y los que consumieron cafeína ($12,6 \pm 4,1$ y $11,6 \pm 4,8$, respectivamente) significativamente mejores ($p < 0,05$) en comparación con el grupo que consumió la bebida de placebo ($9,7 \pm 3,8$).

15 Sin embargo, 2 horas después del consumo, el número de palabras recordadas fue significativamente más alto ($12,1 \pm 4,3$) en el grupo que consumió la fórmula en comparación con los grupos que consumieron o bien la cafeína o bien el placebo ($9,8 \pm 4,9$ y $9,4 \pm 3,5$, respectivamente) (**Figura 2D**).

La **Figura 2E** presenta el número de símbolos correctos 30 minutos y 120 minutos después del consumo en el grupo que consumió la fórmula de ensayo al cabo de 30 minutos y 120 minutos tras el consumo.

20 El pulso y la presión arterial, medidos 30 min después del consumo fueron significativamente más altos tras el consumo de cafeína en comparación con la fórmula de ensayo: $77,4 \pm 1,9$ /min frente a $71,9 \pm 1,8$ /min y 119/75 frente a 113/71 mmHg, $p < 0,05$. Dos horas después del consumo, los valores de estos dos parámetros fueron similares en los tres grupos.

25 Estos resultados indican que la bebida de la fórmula de ensayo tras el almuerzo mejora la vigilancia y el rendimiento 30 minutos después del consumo, al igual que la cafeína y significativamente mejor que el placebo. Cuando se analizan 120 después del consumo, el rendimiento y la vigilancia del grupo que consumió la fórmula de ensayo permanece significativamente más alta que tanto el placebo como la cafeína. Mientras que la cafeína estuvo asociada con un aumento del pulso y la presión arterial 30 minutos después del consumo, en el grupo que consumió las fórmulas de ensayo no se observaron diferencias heterodinámicas en comparación con el placebo, tanto 30 minutos como 120 minutos después del consumo.

Ejemplo 4 – Estudios clínicos

Procedimientos:

35 Se reclutó a un grupo de 20 voluntarios sanos (10 hombres y 10 mujeres) para la prueba. Los voluntarios tenían un promedio de edad de 37 ± 11 años (intervalo de 19 a 63), un promedio de altura de 170 cm y un promedio de peso de 73 Kg.

Se proporcionó el almuerzo entre 12:00 y 13:00 e inmediatamente después, se examinaron los voluntarios (momento “0”). Los voluntarios consumieron la *composición* 3 (composición “Wakeup”) y fueron examinados de nuevo 30 minutos y 120 minutos después del consumo.

40 Se analizó a cada uno de los voluntarios midiendo el pulso y la presión arterial y se utilizaron pruebas de vigilancia y de la función normales comúnmente validadas, como prueba de recuerdo inmediato de palabras (memoria a corto plazo IWRT), prueba de sustitución de dígitos por símbolos (concentración, DSST) y evaluación subjetiva (en una escala visual analógica EVA) de su vigilancia, capacidad para atender y eficacia en el trabajo.

Resultados:

45 Se observó una mejora estadísticamente significativa en la capacidad de cambiar números por símbolos (**Figura 3A**), en la vigilancia (**Figura 3B**) y en la capacidad para atender (**Figura 3C**) 30 min y 120 min después de consumir la composición. Por otra parte, también mejoró el número de palabras correctas recordadas 30 minutos después del consumo de la composición (**Figura 3D**).

El pulso y la presión arterial, medidos 30 min y 120 minutos después del consumo no resultaron prácticamente afectados por el consumo de la composición.

50 Por lo tanto, sobre la base de estos resultados parece que la composición sometida a ensayo (*Wakeup composición* 3) es eficaz para contrarrestar la somnolencia y el menor rendimiento durante las horas después del almuerzo.

Ejemplo 5 – Estudios clínicos – Administración a largo plazo

Tal como se ha demostrado, se observó una significativa mejora en los individuos que consumieron la *composición 3* en la capacidad para cambiar números por símbolos en la vigilancia y en la capacidad para atender si observarse ningún aumento de la presión arterial y el pulso.

- 5 Los objetivos de este estudio fueron evaluar los efectos de la *composición 3* en individuos a los que se les proporcionó esta composición diariamente durante un mes.

Procedimientos:

Se reclutó a un grupo de 95 voluntarios sanos por encima de 18 años de edad para la prueba.

- 10 Se llevaron a cabo mediciones en tres puntos temporales diferentes: la primera medición fue el primer día del estudio e incluyó el consumo de la *composición 3* (*Wakeup*) (“día 1”), la segunda medición fue el último día del estudio, concretamente el día 30 del estudio (“día 30”) y la tercera medición fue al día siguiente tras la segunda medición, concretamente el primer día si consumir después de 30 días de consumo (“día 31”).

El día 1 y el día 30 del estudio, los voluntarios acudieron al hospital a las 11:45 (antes del mediodía) y tuvieron un almuerzo normal tal como se ha detallado anteriormente.

- 15 Inmediatamente después del almuerzo en ambos días de medición, los voluntarios realizaron una batería de pruebas funcionales y mediciones hemodinámicas (tal como se detalla más adelante) y después consumieron una botella de la *composición 3* (100 cc). Al cabo de una hora (a las 13:00 aproximadamente), los voluntarios volvieron a repetir la misma batería de pruebas.

- 20 Los voluntarios continuaron consumiendo la *composición 3* diariamente inmediatamente después del almuerzo durante un mes. Concretamente, un total de 29 días entre la primera medición (*día 1*) y la segunda medición (*día 30*). Por tanto, los voluntarios consumieron la *composición 3* sin acudir al hospital entre el día 2 y el día 29 del estudio y en general consumieron la *composición 3* durante 30 días.

- 25 El día 31 del estudio, los voluntarios habían tenido el mismo régimen, concretamente acudieron al hospital a las 11:45, almorzaron y pasaron las pruebas a las 12:00 y de nuevo a las 13:00. La única diferencia este día (*día 31*) fue que los voluntarios no consumieron la *composición 3* tras el almuerzo.

- 30 Se examinó a los voluntarios con una batería de pruebas que consistieron en la medición de signos vitales, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y se usaron pruebas de vigilancia y función comúnmente validadas, como prueba de recuerdo inmediato de palabras (memoria a corto plazo), prueba de sustitución de dígitos por símbolos (concentración) y evaluación subjetiva (en una escala visual analógica – EVA) de su vigilancia, capacidad para atender y eficacia en el trabajo.

En cada una de las visitas (*día 1*, *día 30* y *día 31*), se compararon los resultados de las pruebas realizadas a las 12:00 y a las 13:00 entre sí para evaluar el efecto de consumir la *composición 3*.

- 35 Por otra parte, se compararon los resultados de las pruebas los tres días de las visitas (*día 1*, *día 30*, *día 31*) entre sí, utilizando o bien prueba t apareada o bien análisis de varianza de una vía, considerando $p < 0,05$ estadísticamente significativo.

Resultados:

El estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional (IRB, Comisión de Helsinki) en el Rambam Medical Center y todos los participantes firmaron el consentimiento informado antes de participar.

- 40 De forma general, participaron 95 voluntarios (40 hombres y 55 mujeres) en el estudio. Su promedio de edad fue 37 ± 11 años (intervalo de 19-63 años) y su IMC fue $24,5 \pm 1,7$ Kg/m² (intervalo 19,7-34,7).

Los resultados de las pruebas funcionales antes y después del consumo el día 1, el día 30 y el día 31 se presentan en la Tabla 6. Como se ha detallado antes, los voluntarios no bebieron la *composición 3* el día 31.

- 45 Tal como se puede ver, el primer día de consumo de la *composición 3* resultó en una mejora en general en todos los parámetros analizados. Se observó una mejora objetiva (iWRT y DSST) de aproximadamente 8,5 % y una mejora subjetiva (vigilancia, atención y eficacia) de aproximadamente 14 %

El día 30, el consumo de la *composición 3* resultó en una mejora general objetiva de 7,3 % y una mejora subjetiva de aproximadamente 11,5 %.

- 50 El día 31, en el que los voluntarios solamente acudieron al hospital pero no consumieron la *composición 3*, los resultados de las pruebas objetivas se deterioraron en un 7,1 % y las mediciones EVA se deterioraron en aproximadamente 11,7 %.

Cabe destacar que se observó una mejora gradual del valor basal en los resultados de varias pruebas (Tabla 6, Figura 4).

5 El recuerdo de palabras en el valor basal aumentó del día 1 al día 30 en un 5,5 % y volvió a aumentar el día 31 otro 4,2 más. De manera similar la puntuación DSST aumentó desde el valor basal de 79 el día 1 a 87 el día 30 (un aumento del 10 %) y a 93 el día 31 (un aumento más de 6,9 %). Hubo una tendencia similar en las puntuaciones EVA para la vigilancia, la atención y la eficacia (aumentos de 5-7 % desde el valor basal el día 1 al valor basal del día 30 y un aumento más de 6-7,5 % el día 31). Estos datos se presentan en las figuras 1-4 (panel de la izquierda, a las 12:00) y en la Tabla 6.

10 En la Tabla 7 se muestran las mediciones hemodinámicas de varios momentos. Tal como se puede observar, el consumo de la *composición 3* no tuvo como resultado ningún cambio significativo en la presión arterial ni el pulso. La reducción de 0,4-2,5 % en el pulso y la presión arterial después de consumir la *composición 3* refleja probablemente el fenómeno de la caída después del almuerzo, como se sigue viendo el día 31.

15 Este estudio clínico actual, demuestra que sin consumir la *composición 3*, se observa el fenómeno de caída después del almuerzo el día 31. Concretamente hay un deterioro en los parámetros analizados después del almuerzo. Esto tiene lugar por la reducción en las tareas de rendimiento objetivas en un 7,1 % y la alerta, la capacidad de atención y la eficacia en el trabajo subjetivas en un 11,2-11,9 %. El pulso y la presión arterial descendieron un promedio de 2,4 %.

20 Sin embargo, al consumir la *composición 3* inmediatamente después del almuerzo no solamente se bloquean estas caídas, sino que también se observa una mejora en el rendimiento en las pruebas objetivas y la evaluación subjetiva de alerta, capacidad de atención y eficacia en el trabajo. La magnitud de estas mejoras osciló el día 1 entre 8 y 14,9 por ciento.

25 Por tanto, dada la caída esperada en estos parámetros por la caída después del almuerzo, el efecto neto del consumo de la *composición 3* parece próximo a 20 %. Por otra parte, este estudio demuestra que el uso diario de la *composición 3* a lo largo de 30 días (una botella de 100 cc al día) no tiene como resultado la tolerancia ni la habituación, ya que las mejoras observadas el día 30 son similares a las observadas el día 1 y el intervalo entre 6,6 y 12,8 por ciento.

Cabe destacar que estos efectos, a lo largo de todo el estudio no afectaron negativamente a las medidas hemodinámicas.

30 Finalmente, de manera sorprendente, incluso las puntuaciones basales antes del consumo aumentaron el día 1 y el día 30 (en aproximadamente 8 %) y aumentaron además el día 31 (una mejora más de aproximadamente 5 %).

Sin pretender vincularse a teoría alguna, puede señalarse que esto puede estar asociado con el efecto a largo plazo aditivo acumulativo de la *composición 3*. Esta hipótesis está corroborada por el hecho de que EVA subjetiva no está probablemente asociada con la curva de aprendizaje.

Tabla 6: Efecto de la administración diaria de la composición 3 en las pruebas psicomotoriz/cognitivas y conductuales

	Día 1				Día 30				Día 31			
	Antes WU	1h después WU	Cambio (%)	Antes WU	1h después WU	Cambio (%)	Después de almuerzo	1h después del almuerzo	Cambio (%)			
iWRT	9,1±3,7	9,8±3,4	+8,0	9,6±3,9	10,3±3,9	+6,6	10,0±3,8	8,9±3,3	-10,8			
DSST	79±14	86±15	+8,9	87±15	93±16	+8,0	93±17	90±19	-3,5			
Vigilancia	5,9±2,1	6,9±1,9	+14,9	6,3±2,0	7,911,8	+12,8	6,7±1,8	6,0±2,0	-11,2			
Atención	6,0±1,9	6,9±1,8	+14,8	6,3±2,0	7,1±1,9	+11,4	6,8±1,7	6,0±2,0	-11,9			
Eficacia	6,4±1,9	7,3±1,3	+12,5	6,7±2,0	7,4±1,8	+10,4	7,1±1,6	6,3±2,0	-11,9			
iWRT = prueba de recuerdo inmediato de palabras; DSST = Prueba de sustitución de dígitos por símbolos WU = Composición WakeUp® 3.												

Tabla 7: Efecto de la administración diaria de la composición 3 en la actividad cardíaca

	Dia 1			Dia 30			Dia 31		
	Antes WU	1h después WU	Cambio (%)	Antes WU	1h después WU	Cambio (%)	Después de almuerzo	1h después del almuerzo	Cambio (%)
Pulso	74±11	73±10	-0,4	77±10	75±11	-2,5	76±11	73±11	-3,5
PA sistólica	122±12	120±13	-1,9	121±13	119±12	-1,5	119±18	118±14	-0,2
PA diastólica	76±10	74±9	2,5	-74±9	73±9	-1,7	75±9	72±9	-3,5

WU = WakeUp® composición 3.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende
 - (i) entre 30 mg y 70 mg de un extracto de planta *guarana* o un aislado de planta *guarana* obtenido a través de otros procedimientos de aislamiento (no extracción) por cada 100 ml de composición,
 - 5 (ii) entre 30 mg y aproximadamente 70 mg de un extracto de planta *ginkgo biloba* o un aislado de planta *ginkgo biloba* obtenido a través de otros procedimientos de aislamiento (no extracción) por cada 100 ml de composición y
 - (iii) entre 4 ml azúcares de fruta y 15 ml azúcares de fruta por cada 100 ml de composición,
 para su uso en mejorar o inhibir la reducción temporal de la funcionalidad física y/o mental de una persona que experimenta caída después del almuerzo,
 - 10 en la que la composición se administra al menos una vez al día durante un período de al menos 7 días y en la que la composición presenta un efecto médicamente despreciable o ningún efecto detectable en la actividad cardíaca de la persona tras la administración.
2. La composición para su uso de la reivindicación 1, en la que la actividad cardíaca de la persona se determina a través de uno o más parámetros seleccionados del grupo que consiste en presión arterial, frecuencia cardíaca y pulso.
3. La composición para su uso de la reivindicación 1 o 2, en la que el efecto médicamente despreciable o no detectado se determina dentro de una franja de tiempo de hasta 24 horas tras la administración de dicha composición.
- 20 4. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su administración una o dos veces al día.
5. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso durante un período de al menos catorce días, preferentemente, en un período de al menos treinta días.
- 25 6. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso durante o antes de que la persona experimente caída después del almuerzo.
7. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso antes del mediodía o dentro de una franja de tiempo de hasta una hora antes de que se espere que la persona desarrolle la caída después del almuerzo.
- 30 8. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende entre 6 mg de *guaranina* y 20 mg de *guaranina*, entre 6 mg de *glucósidos flavonoides* y 20 mg de *glucósidos flavonoides*; y entre 6 ml de azúcares de fruta y 10 ml de azúcares de fruta.
9. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende baya del saúco.
10. La composición para su uso de la reivindicación 9, que comprende entre 40 mg y 60 mg de baya del saúco por cada 100 ml de composición.
- 35 11. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se administra a un paciente que padece de una afección cardíaca pre-existente o una afección que podría agravarse por taquicardia.
- 40 12. La composición para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se administra a un paciente que está recibiendo uno o más agentes terapéuticos que provocan o agravan taquicardia o hipertensión.

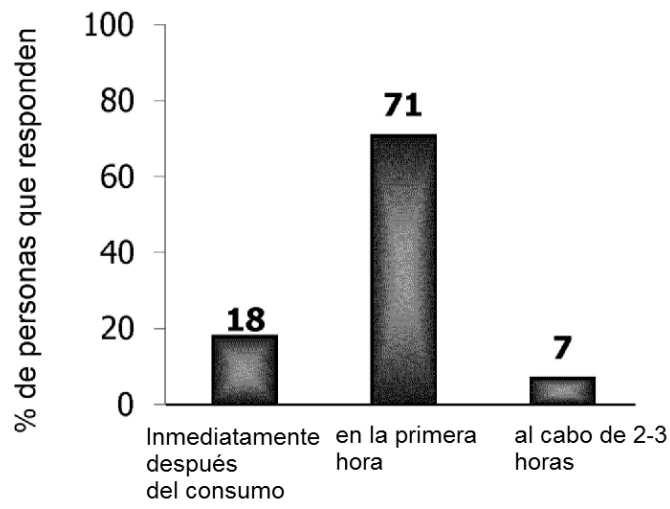


Figura 1A

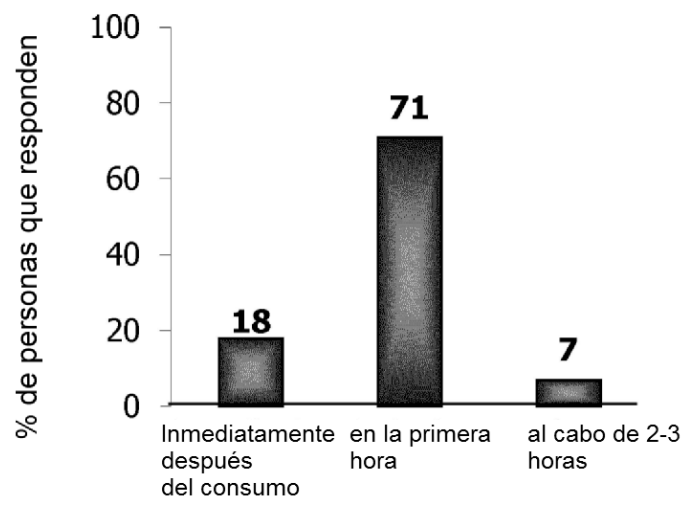


Figura 1B

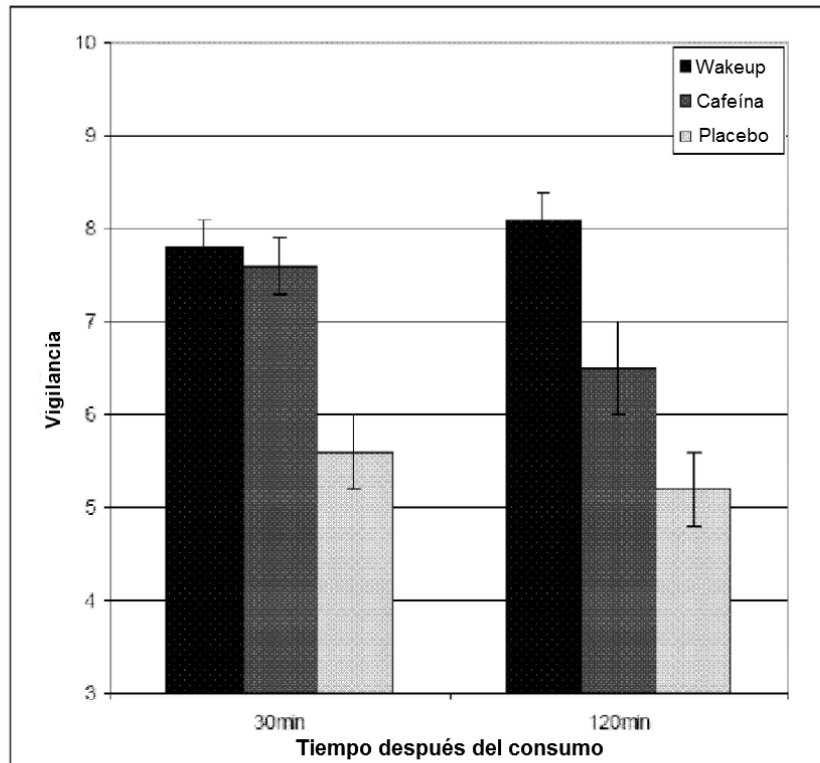


Figura 2A

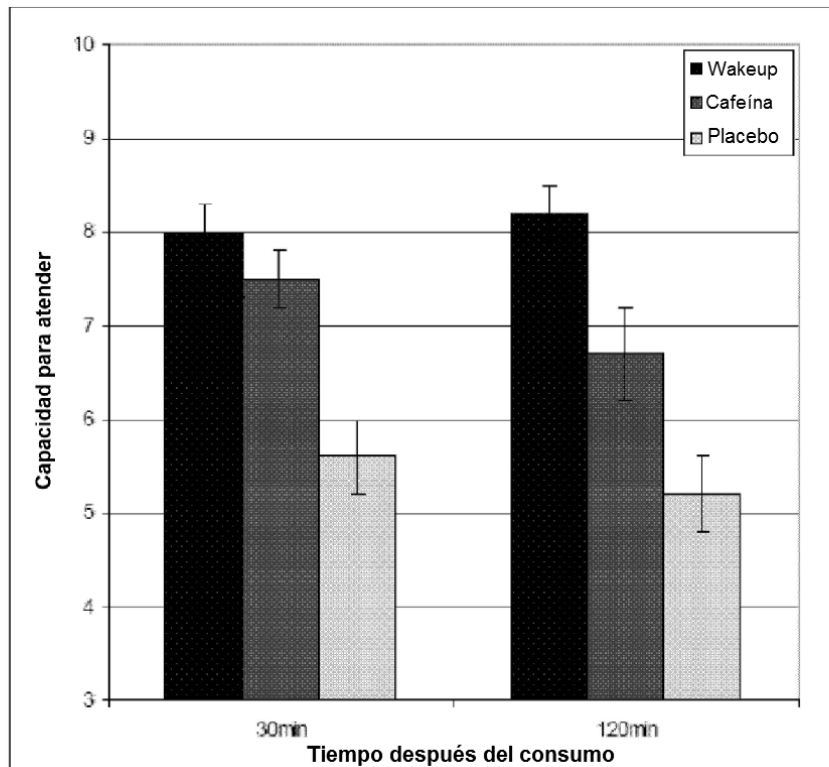


Figura 2B

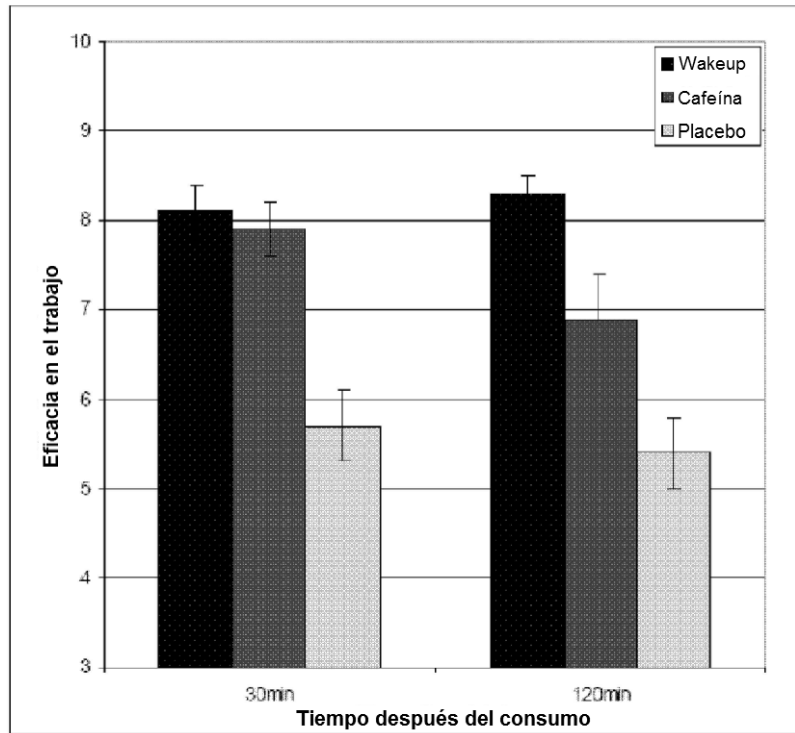


Figura 2C

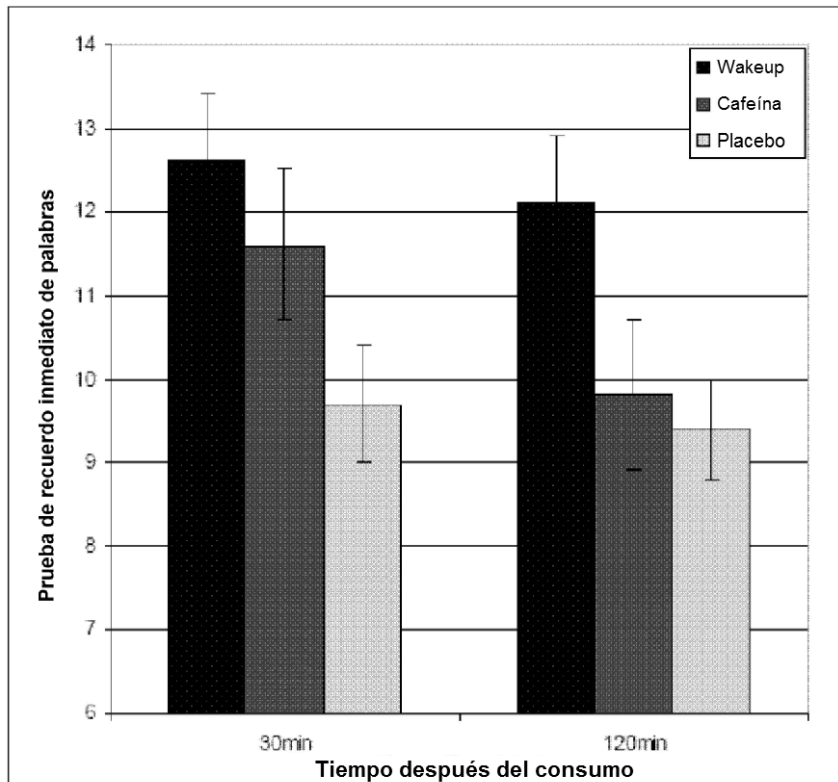


Figura 2D

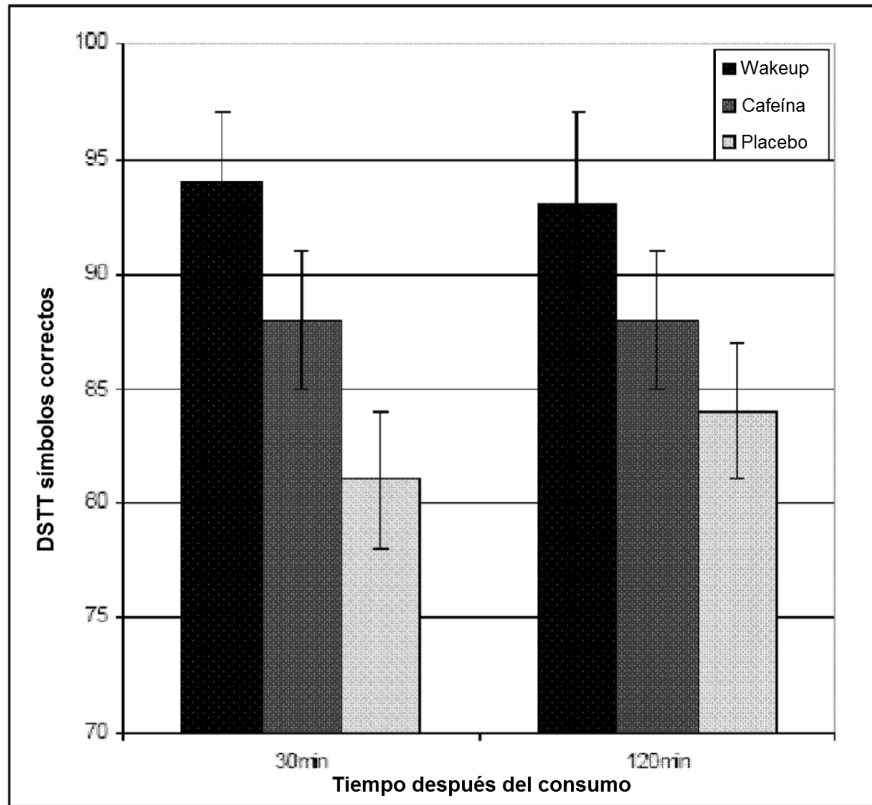


Figura 2E

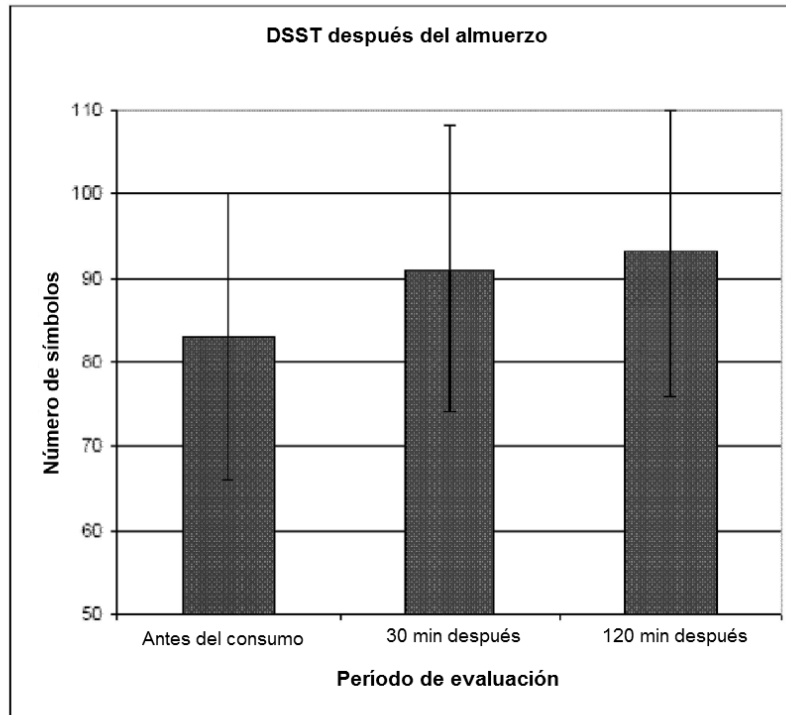


Figura 3A

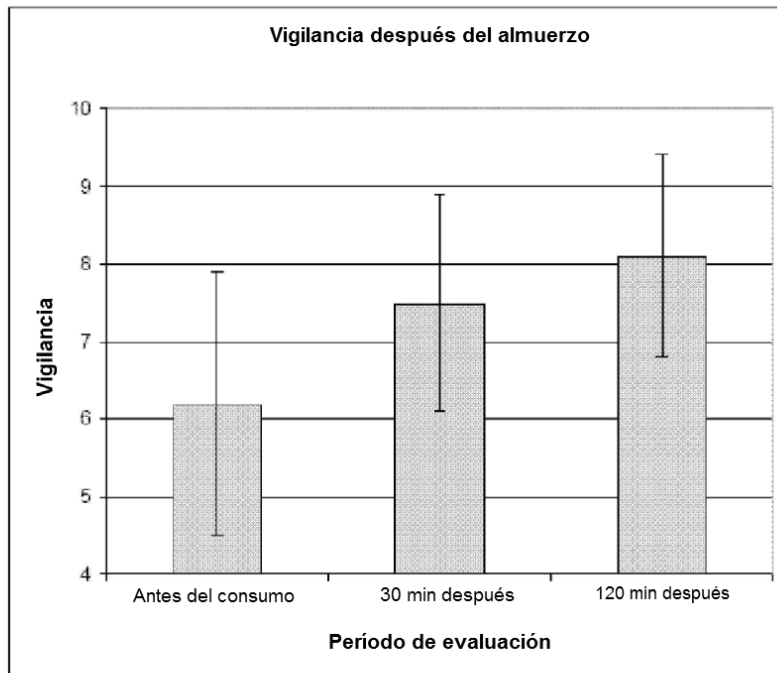


Figura 3B

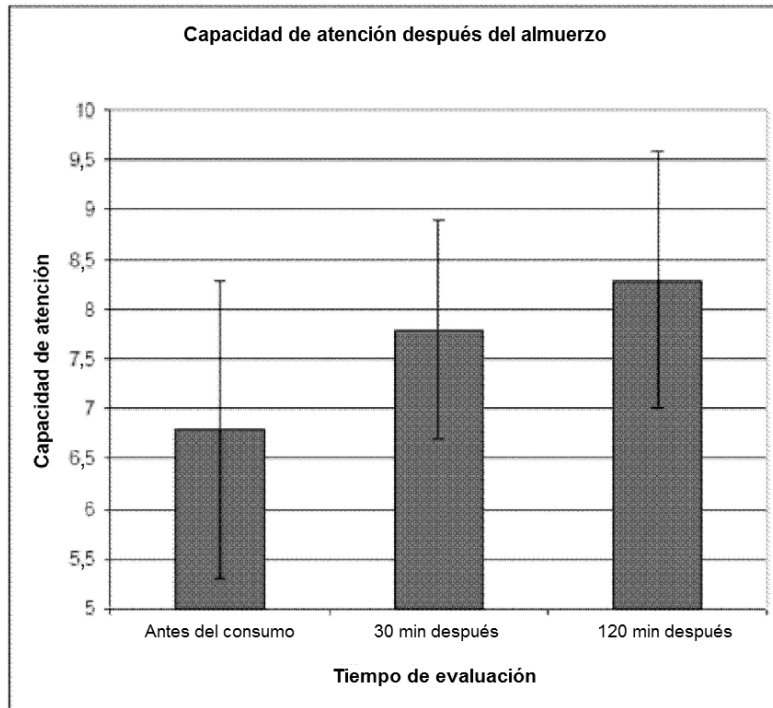


Figura 3C

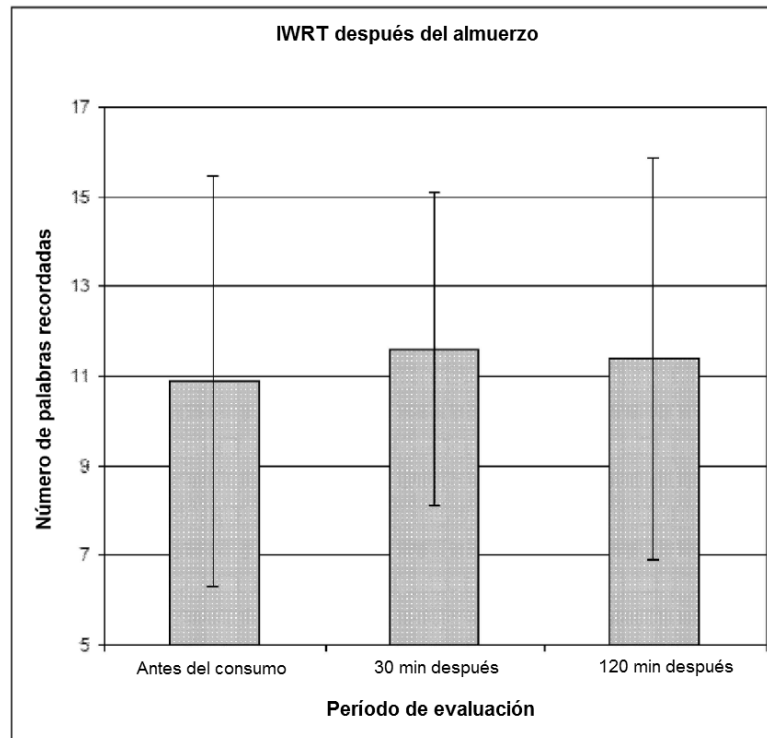


Figura 3D

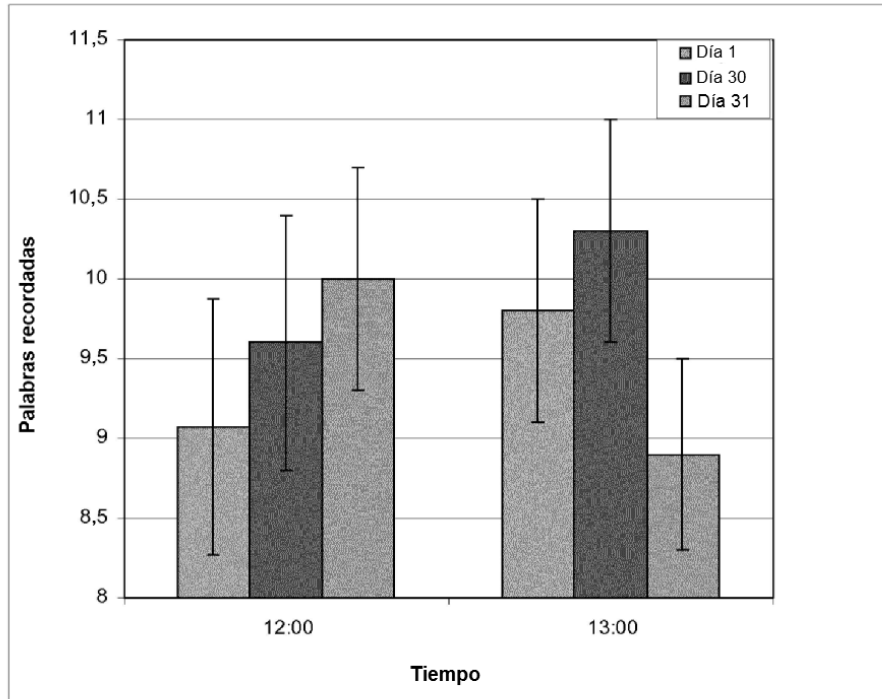


Figura 4A

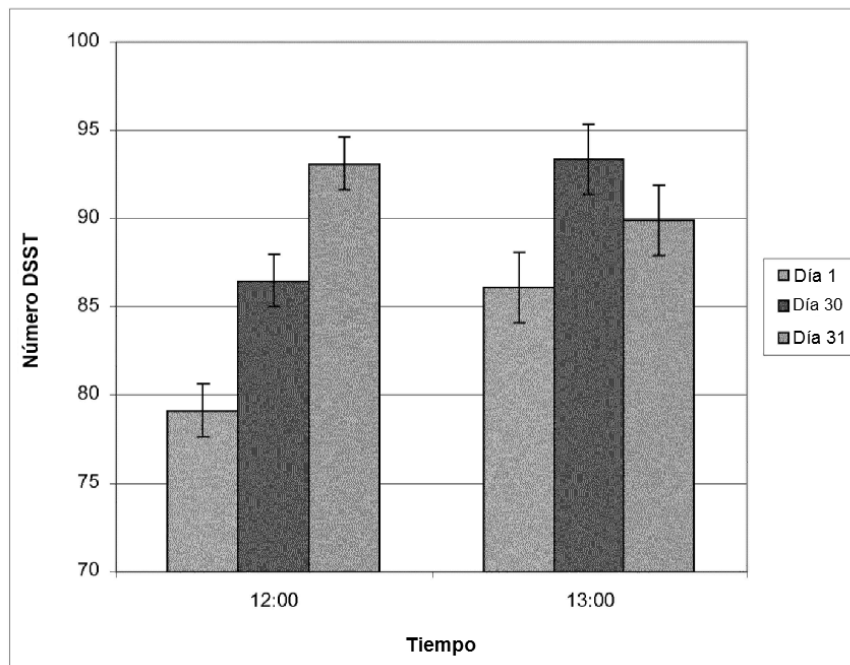


Figura 4B

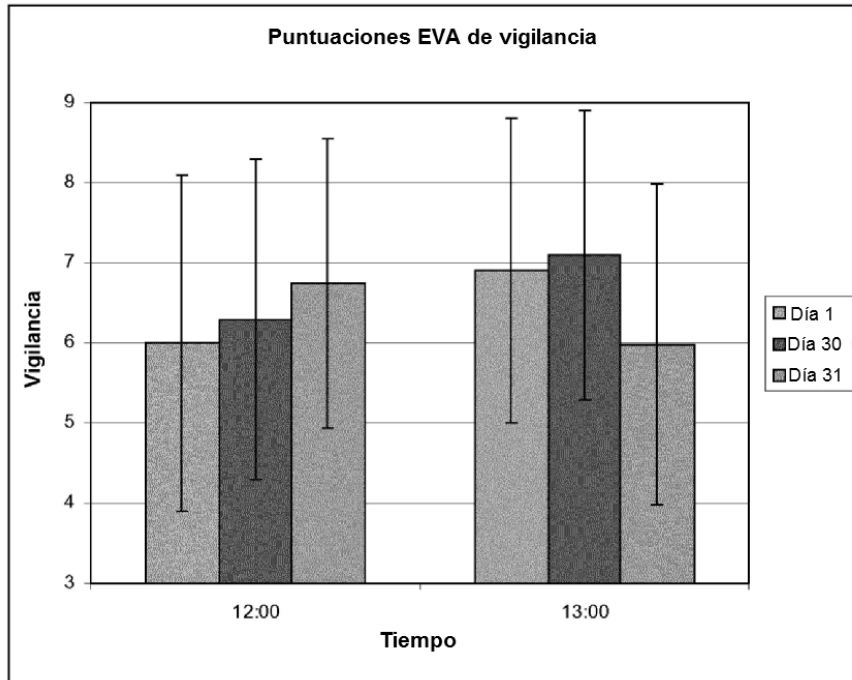


Figura 4C

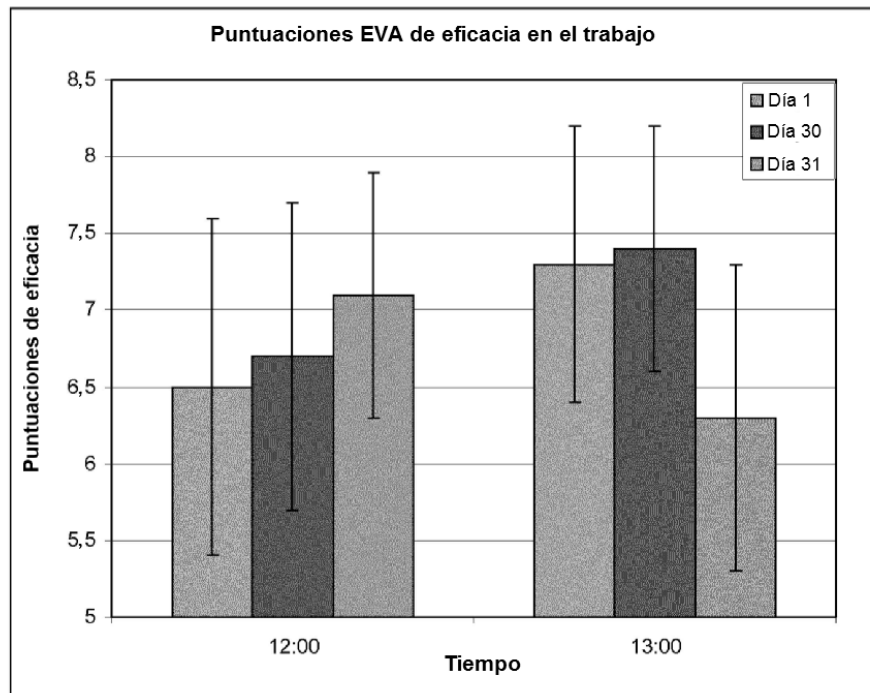


Figura 4D