

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 583**

51 Int. Cl.:

A61K 31/225 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2008 PCT/US2008/058073**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2008 WO08116226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2008 E 08732781 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2139466**

54 Título: **Composiciones de magnesio y usos de las mismas**

30 Prioridad:

22.03.2007 US 896458 P

20.09.2007 US 994902 P

20.02.2008 US 66592 P

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

26.06.2020

73 Titular/es:

**NEUROCENTRIA, INC. (100.0%)
1855 Olympic Blvd., Suite 225 Walnut Creek
California 94596, US**

72 Inventor/es:

**LIU, GUOSONG;
MEISTER, BERNHARD K. y
MAO, FEI**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 769 583 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de magnesio y usos de las mismas

5 **Antecedentes de la invención**

El magnesio está presente en el cuerpo humano y desempeña múltiples papeles. A nivel molecular, el magnesio es un cofactor de más de 300 enzimas responsables de algunas de las actividades biológicas más importantes en los mamíferos, incluyendo seres humanos. En células vivas, el magnesio está implicado en la homeostasis de otros minerales, tales como sodio, potasio y calcio, y la formación, transferencia, almacenamiento y utilización de trifosfato de adenosina (ATP), la fuente principal de energía en las células vivas. En el cuerpo humano, el magnesio participa en el mantenimiento de la función muscular y nerviosa normal, ritmo cardíaco, resistencia ósea, y salud del sistema inmune. El magnesio también participa en la regulación de los niveles de azúcar en sangre y la estimulación de la presión arterial normal.

Se ha informado que el magnesio desempeña un papel en la regulación de plasticidad sináptica (Slutsky *et al.*, *Neuron*, 44, 835-849 (2004)), se cree que un proceso celular está involucrado en la organización de circuitos neuronales durante el desarrollo temprano y en el almacenamiento de información en etapas posteriores. El magnesio parece estar implicado en la supresión selectiva de la llamada actividad sináptica de fondo, o ruido de fondo, durante la cual las señales neuronales significativas no se ven afectadas. Así, el magnesio parece aumentar la relación señal/ruido (S/N) de la transmisión sináptica y, por tanto, mejorar la plasticidad sináptica.

Las sinapsis son generalmente menos plásticas en el cerebro envejecido o enfermo. La pérdida de plasticidad en el hipocampo, una región del cerebro asociada con la memoria a corto plazo, puede causar olvidos, lo que es común en las personas mayores. Tal pérdida de plasticidad puede conducir a patologías asociadas a deterioro cognitivo leve (MCI) o, más seriamente, a enfermedad de Alzheimer (AD). En cuanto a esta última, se ha informado que los seres humanos fallecidos que habían padecido AD tenían niveles significativamente más bajos de magnesio en las regiones de sus cerebros que los seres humanos fallecidos de la misma edad que no habían padecido AD (Andrasi *et al.*, *Magnesium Res.* 13(3), 189-196 (2000)). En cuanto a los efectos del envejecimiento, se ha informado que el suplemento de la dieta de ratas en edad avanzada de magnesio parece aumentar el nivel de expresión de una molécula cerebral particular, el receptor de NMDA, un efecto asociado a la mejora de la función cognitiva (Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n°. US 2006/0089335 A1)

A pesar del papel fisiológico del magnesio en la salud humana, es posible que las personas no consuman suficiente mineral en sus dietas. Los estudios han demostrado que la ingesta dietética de magnesio ha sido históricamente inadecuada en la población estadounidense (Ford *et al.*, (2003) *J. Nutr.* 133, 2879-2882) o relativamente baja para ciertos segmentos de la población (Institute of Medicine, *For Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Flouride*, 202 y 393 (1997)). El déficit de magnesio puede provocar o estar asociado a muchos síntomas patológicos, tales como pérdida de apetito, náuseas, vómitos, fatiga, convulsiones, ritmos cardíacos anormales, diabetes y/o enfermedad cardiovascular, por ejemplo. Según varios estudios, el déficit de magnesio puede conducir o estar asociado al trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD) en niños y síntomas asociados al mismo (Kozielec *et al.*, *Magn. Res.* 10(2), 143-148 (1997) y Mousain-Bosc *et al.*, *Magn. Res.* 19(1), 46-52 (2006)).

Los suplementos de magnesio disponibles comercialmente incluyen comprimidos o cápsulas de óxido de magnesio, diversos compuestos de magnesio inorgánicos, tales como hidróxido de magnesio y sulfato de magnesio, por ejemplo, varios compuestos de sal de magnesio ácido orgánico, tales como sales de magnesio de ácido glucónico, ácido cítrico, y ácido láctico, por ejemplo, y varios compuestos de quelato de magnesio. El óxido de magnesio puede tener un alto contenido de magnesio elemental, pero muy baja en biodisponibilidad de magnesio, o tasa de absorción en el cuerpo humano (Ranade *et al.*, *Am. J. Therapeut.* 8(5), 345-357 (2001)). Los compuestos inorgánicos de magnesio, tales como hidróxido de magnesio y sulfato de magnesio, también pueden ser pobres en términos de biodisponibilidad de magnesio y pueden dar lugar a un efecto secundario indeseable, diarrea. Los compuestos de sal de magnesio ácido orgánico, tales como sales de magnesio de ácido glucónico, ácido cítrico y ácido láctico, pueden estar asociados a problemas gastrointestinales, efecto laxante y/o diarrea. Mientras que varios compuestos llamados quelatos de magnesio se han promovido por tener una mejor biodisponibilidad de magnesio, estos compuestos pueden ser altamente alcalinos y pobres en términos de palatabilidad.

La ingesta diaria recomendada de magnesio para un adulto es generalmente de aproximadamente 15 mmol a 20 mmol (30 mEq a 40 mEq), y los niveles normales en suero de magnesio varían de 0,7 mmol/l a 1,0 mmol/l. Los alimentos que son ricos en magnesio incluyen legumbres, granos enteros, vegetales de hoja verde, nueces, café, chocolate y leche. Aunque estos alimentos están fácilmente disponibles, algunas personas no consumen cantidades adecuadas para satisfacer el requerimiento nutricional diario. Además, el consumo extendido de alimentos procesados, que tienden a contener menos magnesio, puede explicar la disminución perceptible del magnesio en la dieta en Estados Unidos durante el siglo pasado. Por tanto, se recomienda el uso continuado de un suplemento oral de magnesio que ofrezca absorción confiable y biodisponibilidad para personas con deficiencia de magnesio. Los suplementos orales de magnesio están disponibles en varias formulaciones que utilizan un anión o sal diferentes, tales como óxido, gluconato, cloruro o lactato dihidratado. Sin embargo, estas preparaciones no son intercambiables porque tienen

diferencias en la absorción, biodisponibilidad y palatabilidad.

El magnesio se absorbe principalmente en el intestino delgado distal, y las personas sanas absorben aproximadamente de 30 % a 40 % del magnesio ingerido. Como el magnesio es predominantemente un catión intracelular, la eficacia de una forma de dosificación se evalúa por su solubilidad y tasa de absorción del intestino delgado en el torrente sanguíneo y por su transferencia a los tejidos. El equilibrio del magnesio está regulado por los riñones. Cuando los niveles de magnesio en sangre son altos, los riñones excretarán rápidamente el excedente. Cuando la ingesta de magnesio es baja, por otro lado, la excreción renal cae de 0,5 mmol a 1 mmol (1 mEq a 2 mEq) por día.

Se han propuesto medios para proporcionar magnesio al cuerpo humano como suplemento en la técnica. Por ejemplo, para el tratamiento de arritmia, se ha administrado sulfato de magnesio por vía intravenosa a los pacientes. Otros suplementos dietéticos han incluido óxido de magnesio, hidróxido de magnesio y carbonato de magnesio. A pesar de la capacidad de estos compuestos para aumentar los niveles de magnesio, son principalmente insolubles en el tracto gastrointestinal y, por tanto, no se suministran fácilmente al sistema gastrointestinal, sin efectos secundarios. Como tal, existe una considerable necesidad de composiciones de magnesio mejoradas, usos de las mismas, y/o tecnología asociada. La presente invención satisface estas necesidades y también proporciona ventajas relacionadas.

Turner Renee *et al.*; J. Amer. College of Nutrition, 23, 5415-5445 (2004) considera los efectos de gluconato y sulfato de magnesio y lesión cerebral en ratas.

Sumario de la invención

La invención proporciona una composición que contiene magnesio que comprende: al menos 10 mg de treonato de magnesio; y en donde la composición es una forma de dosificación oral que es un sólido, semisólido, semilíquido, o un gel.

En este documento se describe una composición para administración a un sujeto. Tal composición puede comprender al menos un componente que comprende magnesio (MCC) o también se usa en este documento como compuesto magnesio-contraión. Ejemplos de un MCC incluyen una sal de magnesio de un aminoácido, acetato de magnesio, ascorbato de magnesio, citrato de magnesio, gluconato de magnesio, lactato de magnesio, malato de magnesio, pirrolidonacarboxilato de magnesio, taurato de magnesio, y treonato de magnesio. Dicha composición puede comprender al menos un componente de leche no acidificada suficiente para mejorar la biodisponibilidad de magnesio elemental asociado al MCC. Ejemplos de tal componente incluyen lactosa, un ácido graso o grasa de leche, y/u otro componente orgánico del mismo, por ejemplo, suficiente para tal mejora. Una relación en masa de la cantidad de magnesio elemental asociada con al menos un MCC y la cantidad del componente puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 a aproximadamente 1 a aproximadamente 3000. Tal composición puede ser adecuada para administración oral a un sujeto.

En este documento se describe una forma de dosificación oral que comprende 300 mg a 1,5 g de treonato de magnesio. La forma de dosificación oral puede ser un comprimido, formulado en forma de líquido, en formato de liberación inmediata o sostenida. En algunos aspectos, la forma de dosificación oral comprende una pluralidad de perlas encapsuladas en una cápsula. Tal formato puede usarse como formulación de liberación sostenida.

En este documento se describe una composición que contiene magnesio que tiene las siguientes características: (a) el magnesio contenido en el mismo tiene un porcentaje en peso de al menos aproximadamente 8 %; (b) un contraión comprende al menos dos grupos hidroxilo; (c) la composición tiene una solubilidad de al menos 20 mg/ml; y (d) la composición exhibe un valor de pH entre aproximadamente 6 y 8,5 cuando se disuelve en agua.

En este documento se describe una dosis oral que contiene magnesio que comprende un agente farmacéuticamente activo y un excipiente, en donde el excipiente es treonato de magnesio.

Además en este documento se describe una composición alimenticia que comprende un vehículo alimenticio y un compuesto que contiene magnesio donde el compuesto que contiene magnesio se caracteriza por que: a) el carbono contenido en el mismo tiene un porcentaje en peso de al menos aproximadamente el 8 % del peso de un contraión; b) un contraión comprende al menos dos grupos hidroxilo; c) la composición tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 20 mg/ml; y d) la composición exhibe un valor de pH entre aproximadamente 6-8,5 cuando se disuelve en agua. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio comprende treonato de magnesio. En otros casos, la composición alimenticia se envasa como bebida, alimento sólido o alimento semisólido. En otros casos, la composición alimenticia se envasa como producto de cafetería, un producto de cereal, un producto de panadería o un producto lácteo. La composición alimenticia puede ser leche o un refresco. En algunos casos, la composición alimenticia comprende: una cantidad eficaz de magnesio o sal del mismo para modular la función cognitiva en un sujeto que lo necesita; y un vehículo alimenticio. Cuando se desee, la composición alimenticia comprende treonato de magnesio. En algunos casos, la composición alimenticia contiene magnesio o una sal del mismo presente en una cantidad eficaz para mejorar la memoria a corto plazo o la memoria a largo plazo, mejorar demencia o mejorar depresión. También se describe un suplemento alimenticio que comprende treonato de magnesio. También se

describe un método para preparar un complemento alimenticio que comprende mezclar treonato de magnesio con un agente aditivo alimenticio. En algunos casos, el agente aditivo alimenticio es un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un agente de relleno, un agente aglutinante, un agente lubricante o un agente conservante.

5 Una composición, kit y/o un método descrito en este documento pueden ser útiles para los fines descritos en este documento, tales como mantener, potenciar, y/o mejorar la salud, nutrición y/u otra condición de un sujeto, y/o función cognitiva, de aprendizaje y/o memoria, por ejemplo, tal como deficiencia de magnesio, deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer (AD), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Parkinson, diabetes, migraña, ansiedad, estado de ánimo, e hipertensión, meramente a modo de ejemplo.

15 En este documento se describe un método para proporcionar suplementos de magnesio a un sujeto. Tal método puede comprender administrar al sujeto al menos un MCC, tal como cualquiera de los descritos anteriormente. Tal método puede comprender administrar al sujeto al menos un componente de leche no acidificada suficiente para mejorar la biodisponibilidad del magnesio elemental asociado con el MCC, tal como cualquiera de los descritos anteriormente. Una relación en masa de la cantidad de magnesio elemental asociada con al menos un MCC y la cantidad del componente puede ser como se describió anteriormente. Tal método puede comprender administración oral al sujeto.

20 En este documento se describe un método para mejorar la función cognitiva. El método comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto que contiene magnesio eficaz para lograr una concentración fisiológica de magnesio de aproximadamente 0,75 mM o superior, en donde dicha concentración de magnesio se mide en ayunas. En algunos casos, la concentración de magnesio se mide después de ayunar durante al menos aproximadamente doce horas. En otros casos, la concentración fisiológica es la concentración sérica, concentración plasmática, o concentración en líquido cefalorraquídeo. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un compuesto magnesio-contraión. En otros casos, el contraión es un ion orgánico. En otros casos el contraión orgánico es treonato. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un alimento suplementado con magnesio. También se describe un método donde la función cognitiva es memoria a corto plazo o memoria a largo plazo. En algunos casos, la concentración fisiológica se mantiene durante un período de más de un mes.

30 En un caso, se describe un método para mantener la función cognitiva en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto que contiene magnesio eficaz para aumentar una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de magnesio antes de la administración. En algunos casos el aumento se mide en ayunas. En otros casos, la concentración fisiológica es la concentración sérica, concentración plasmática, o concentración en líquido cefalorraquídeo. En algunos casos el compuesto que contiene magnesio es un compuesto magnesio-contraión. En otros casos el contraión es un contraión orgánico. En un caso particular el contraión orgánico es treonato. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un alimento suplementado con magnesio. En otros casos más, la concentración se mantiene durante un período de más de cuatro meses. En otro caso más, el método comprende la etapa de determinar la concentración fisiológica de magnesio inicial del sujeto en ayuno.

45 También se describe un método para mantener y/o mejorar la función cognitiva que comprende administrar a un sujeto una cantidad de complejo metal-contraión orgánico eficaz para aumentar una concentración fisiológica de treonato en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de treonato antes de dicha administración. En algunos casos el complejo metal-contraión orgánico comprende treonato como contraión.

50 También se describe un método para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una disfunción cognitiva, en donde el método comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento terapéutico o profiláctico de la disfunción cognitiva una composición que contiene magnesio para producir un nivel sostenido de concentración fisiológica de magnesio al nivel de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente 15 días. En algunos casos, el magnesio se mantiene al nivel de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente un mes o al menos aproximadamente cuatro meses. En otros casos, la concentración de magnesio es la concentración plasmática de magnesio medida después de ayuno durante al menos aproximadamente ocho horas. En algunos casos, el sujeto es un adulto. En otros casos, el sujeto es un paciente que padece o está diagnosticado con demencia o enfermedad de Alzheimer.

55 Cuando se desee, se puede administrar a un sujeto una cantidad de compuesto que contiene magnesio eficaz para lograr una concentración fisiológica de magnesio de aproximadamente 0,78 mM, 0,8 mM, 0,82 mM, 0,84 mM, 0,86 mM, 0,88 mM, 0,90 mM, 0,92 mM, 0,94 mM, 0,96 mM, 0,98 mM, o superior. En un aspecto, tal concentración de magnesio se mantiene durante al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, o incluso más. Preferentemente, la concentración de magnesio se mide en ayunas, por ejemplo, después de ayunar durante al menos aproximadamente 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 24 horas, o incluso más. La concentración fisiológica de magnesio puede ser la concentración sérica, concentración plasmática, o concentración en líquido cefalorraquídeo. Dicha concentración fisiológica puede determinarse midiendo el magnesio ionizado intracelular en eritrocitos, contenido óseo de magnesio, concentración de magnesio en el líquido cefalorraquídeo, un ensayo de magnesio sublingual intracelular de magnesio libre, o espectroscopía de resonancia magnética nuclear. En algún aspecto, el compuesto que contiene magnesio es eficaz para mejorar memoria a corto o largo plazo.

También se describe un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de disfunción cognitiva, que comprende: administrar a un sujeto que necesita un tratamiento terapéutico o profiláctico de disfunción cognitiva una composición de magnesio que produce una concentración fisiológica de magnesio de nivel sostenido de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente 15 días, por ejemplo después de, dosis múltiples. Preferentemente, el efecto beneficioso puede durar más de 20 días, 25 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años o más.

También se describe un método para mejorar los efectos de un trastorno neurológico. El método comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto que contiene magnesio eficaz para aumentar una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de magnesio antes de la administración. En algunos casos, el aumento se mide en ayunas. En otros casos la concentración de magnesio se mide después de ayunar durante al menos aproximadamente doce horas. En algunos casos de este método, el trastorno neurológico es demencia, enfermedad de Alzheimer o depresión. En otros casos del método, la concentración fisiológica es la concentración sérica, concentración plasmática o concentración en líquido cefalorraquídeo. En algunos casos de este método, el compuesto que contiene magnesio es un compuesto magnesio-contraión. Cuando se desee, el contraión es un ion orgánico. En un caso particular, el contraión orgánico es treonato. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un alimento suplementado con magnesio. En algunos casos de este método, la concentración se mantiene durante un período de más de cuatro meses. En otros casos, el método comprende además la etapa de determinar la concentración fisiológica de magnesio inicial del sujeto en ayunas.

También se describe un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de un trastorno neurológico, que comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento terapéutico o profiláctico de dicho trastorno neurológico, una composición que contiene magnesio para producir un nivel sostenido de concentración fisiológica de magnesio de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente 15 días. En algunos casos, la composición de magnesio produce un nivel sostenido de concentración fisiológica de magnesio de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente un mes o al menos aproximadamente cuatro meses. En algunos casos, el trastorno neurológico es demencia, depresión o enfermedad de Alzheimer.

En otro caso más, se describe un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de un trastorno neurológico en donde el método comprende administrar a un sujeto una cantidad de complejo metal-contraión orgánico eficaz para aumentar una concentración fisiológica de treonato en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de treonato antes de dicha administración. En algunos casos, el complejo metal-contraión orgánico comprende treonato como contraión.

También se describe un método para mejorar los efectos de un trastorno metabólico que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto que contiene magnesio eficaz para aumentar una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de magnesio antes de dicha administración. En algunos casos la concentración de magnesio se mide después de ayunar durante al menos aproximadamente doce horas. En otros casos, la concentración fisiológica es la concentración sérica, concentración plasmática, o concentración en líquido cefalorraquídeo. En algunos casos de este método el compuesto que contiene magnesio es un compuesto magnesio-contraión. En otros casos, el contraión es un ion orgánico. En un caso particular, el contraión orgánico es treonato. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un alimento suplementado con magnesio. En algunos casos, el trastorno metabólico es diabetes. En otros casos, la concentración se mantiene durante un período de más de 1 mes.

En otro aspecto más de la presente invención se proporciona un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de un trastorno metabólico, en donde el método comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento terapéutico o profiláctico de un trastorno metabólico una composición que contiene magnesio para producir un nivel sostenido de concentración fisiológica de magnesio al nivel de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente 15 días. En algunos casos, el magnesio se mantiene al nivel de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente 1 mes o al menos aproximadamente cuatro meses. En otros casos, la concentración de magnesio es la concentración plasmática de magnesio medida después de ayuno durante al menos aproximadamente 8 horas. En algunos casos, el sujeto es un adulto.

También se describe un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de un trastorno metabólico que comprende administrar a un sujeto una cantidad de complejo metal-contraión orgánico eficaz para aumentar una concentración fisiológica de treonato en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de treonato antes de dicha administración. En algunos casos el complejo metal-contraión orgánico comprende treonato como contraión. En otros casos, el complejo metal-contraión orgánico es treonato de magnesio. En otros casos más, el complejo metal-contraión orgánico se administra por vía oral. En otros casos más, el complejo metal-contraión orgánico se proporciona como suplemento alimenticio.

También se describe un método para prolongar la longevidad de un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de compuesto que contiene magnesio eficaz para lograr una concentración fisiológica de magnesio de

aproximadamente 0,75 mM o superior, prolongando así la longevidad de dicho sujeto, en donde dicha concentración se mide en ayunas. En algunos casos, la concentración de magnesio se mide después de ayunar durante al menos aproximadamente doce horas. En otros casos, la concentración fisiológica es la concentración sérica, concentración plasmática, o concentración en líquido cefalorraquídeo. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un compuesto magnesio-contraión. En otros casos, el contraión es un contraión orgánico. En un caso particular, el contraión orgánico es treonato. En algunos casos, dicho compuesto que contiene magnesio es un alimento suplementado con magnesio. En algunos casos, la concentración se mantiene durante un período de más de 1 mes.

También se describe un método para prolongar la longevidad de un sujeto que comprende administrar a un sujeto una cantidad de compuesto que contiene magnesio eficaz para aumentar una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de magnesio antes de dicha administración. En algunos casos, el aumento se mide en ayunas. En algunos casos, la concentración fisiológica es la concentración sérica, concentración plasmática, o concentración en líquido cefalorraquídeo. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un compuesto magnesio-contraión. En algunos casos, el contraión es un contraión orgánico. En algunos casos, el contraión orgánico es treonato. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un alimento suplementado con magnesio. En algunos casos, la concentración se mantiene durante un período de más de 4 meses. En algunos casos, el método comprende además la etapa de determinar la concentración fisiológica de magnesio inicial de dicho sujeto en ayunas.

También se describe un método para prolongar la longevidad de un sujeto que comprende administrar a un sujeto una cantidad de complejo metal-contraión orgánico eficaz para aumentar una concentración fisiológica de treonato en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de treonato antes de dicha administración. En algunos casos, el complejo metal-contraión orgánico comprende treonato como un contraión.

También se describe un método para determinar una cantidad eficaz de magnesio para producir un efecto fisiológico, que comprende las etapas de: a) obtener una muestra de un sujeto que se está probando, en donde dicha muestra se toma en ayunas; b) determinar una concentración fisiológica de magnesio a partir de dicha muestra; y c) proporcionar al sujeto un régimen de dosificación de compuesto que contiene magnesio eficaz para lograr una concentración fisiológica de magnesio de aproximadamente 0,75 mM o superior. En algunos casos, la concentración de magnesio se mide después de ayunar durante al menos aproximadamente doce horas. En otros casos, la concentración fisiológica es la concentración sérica, concentración plasmática, o concentración en líquido cefalorraquídeo. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un compuesto magnesio-contraión. En otros casos más, el contraión es un contraión orgánico. En un caso particular, el contraión orgánico es treonato. En algunos casos, el compuesto que contiene magnesio es un alimento suplementado con magnesio. En otro caso, el método comprende además la etapa de determinar una concentración fisiológica de magnesio después de que dicho sujeto haya comenzado dicho régimen de dosificación.

También se describe un método para determinar una cantidad eficaz de magnesio para producir un efecto fisiológico, que comprende las etapas de: a) obtener una muestra de un sujeto que se está probando, en donde dicha muestra se toma en ayunas; b) determinar una concentración fisiológica de magnesio a partir de dicha muestra; y c) proporcionar a dicho sujeto un régimen de dosificación de compuesto que contiene magnesio eficaz para lograr un aumento en una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de magnesio medido en ayunas.

Cuando se desee, la cantidad de compuesto que contiene magnesio es eficaz para aumentar una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 12 %, 14 %, 15 %, 20 %, 25 % o más en comparación con un nivel inicial de magnesio antes de dicha administración. El aumento en la concentración fisiológica de magnesio puede durar al menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, o incluso más. Como se indica en este documento, el aumento en la concentración fisiológica de magnesio se mide preferentemente después de ayunar. Los trastornos neurológicos que pueden mejorarse mediante el método objeto incluyen, entre otros, demencia, enfermedad de Alzheimer y depresión. En un caso relacionado pero distinto, la presente invención proporciona un método para mejorar depresión administrando a un sujeto que necesita un tratamiento terapéutico o profiláctico de depresión, una composición de magnesio que produce un nivel sostenido de concentración fisiológica de magnesio de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente 15 días, por ejemplo, en dosis múltiples. Preferentemente, el efecto beneficioso puede durar más de 20 días, 25 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años o más.

También se describe un método para aumentar la densidad ósea. El método comprende la etapa de administrar a un sujeto que necesita un tratamiento terapéutico o profiláctico de densidad ósea una composición de magnesio que se mantenga al nivel de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente 15 días, 20 días, 25 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años o más.

También se describe un método para prolongar la longevidad de un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de compuesto que contiene magnesio eficaz para lograr una concentración fisiológica de magnesio de aproximadamente 0,75 mM o superior, prolongando así la longevidad de dicho sujeto, en donde dicha concentración se mide en ayunas. También se proporciona en un caso relacionado un método para aumentar la longevidad esperada

de un sujeto, que comprende: administrar a un sujeto una composición de magnesio para producir un nivel sostenido de concentración fisiológica de magnesio de 0,75 mM o superior durante al menos aproximadamente 15 días, 20 días, 25 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años o más.

5 También se describe un método para determinar una cantidad eficaz de magnesio para producir un efecto fisiológico. El método comprende las etapas de (a) obtener una muestra de un sujeto que se está probando, en donde dicha muestra se toma en ayunas; (b) determinar una concentración fisiológica de magnesio a partir de dicha muestra; y (c) proporcionar a dicho sujeto un régimen de dosificación de compuesto que contiene magnesio eficaz para lograr una concentración fisiológica de magnesio de aproximadamente 0,75 mM o superior. En un caso relacionado pero distinto, el método para determinar una cantidad eficaz de magnesio para producir un efecto fisiológico comprende las etapas de (a) obtener una muestra de un sujeto que se está probando, en donde dicha muestra se toma en ayunas; (b) determinar una concentración fisiológica de magnesio a partir de dicha muestra; y (c) proporcionar a dicho sujeto un régimen de dosificación de compuesto que contiene magnesio eficaz para lograr un aumento en una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 10 % en comparación con un nivel inicial de magnesio medido en a ayunas. El efecto fisiológico incluye una función cognitiva mejorada (por ejemplo, memoria a corto plazo o memoria a largo plazo), mejorando un efecto de un trastorno neurológico tal como enfermedad de Alzheimer o depresión.

20 En un caso relacionado pero distinto, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende de 0,1 mg a 800 mg de treonato de magnesio. Cuando se desee, la forma de dosificación oral comprende entre 1 mg y 100 mg, 10 mg y aproximadamente 500 mg o más treonato de magnesio. En algún caso, la forma de dosificación oral está sustancialmente libre de excipiente. La forma de dosificación oral puede estar en forma de comprimido, cápsula, o cualquier otro formato conocido. También se describen suplementos alimenticios que comprenden el MCC o compuesto magnesio-contraión objeto.

25 También se describe un método para determinar una cantidad de componente que contiene magnesio que se necesita para producir un efecto fisiológico en un sujeto, que comprende las etapas de:

- 30 a. obtener una muestra de fluido biológico del sujeto; y
b. calcular la cantidad de magnesio que se suministra a dicho sujeto según la fórmula de:

$$Mg_x = GFR \cdot T \cdot Mg_{mw} \cdot k_e \cdot ([Mg_o^2] - [Mg_o^1]) / k_x$$

35 en donde Mg_x es la cantidad eficaz de magnesio que se suministra a dicho sujeto;
en donde $[Mg]_o^1$ es la concentración inicial de magnesio en el compartimento extracelular;
en donde K_x es la biodisponibilidad de dicho componente que contiene magnesio;
en donde GFR es la tasa de filtración glomerular;
en donde k_e es la tasa de excreción de Mg filtrado en los riñones;
en donde T es el tiempo en horas;
40 en donde Mg_{mw} es el peso molecular del magnesio elemental; y
en donde $[Mg]_o^2$ es una concentración deseada de magnesio que se logra al suplementar a dicho sujeto con la cantidad determinada de componente que contiene magnesio.

45 En algunos casos, la concentración de magnesio en dicho fluido biológico se mide en ayunas. En algunos casos, la concentración de magnesio se mide después de ayunar durante al menos aproximadamente doce horas. En algunos casos, el fluido biológico se selecciona de sangre, suero y, plasma. En algunos casos, la cantidad de magnesio suministrada es eficaz para lograr un aumento en una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 5 % en comparación con un nivel inicial de magnesio medido en ayunas.

50 Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que expone casos ilustrativos, en losa que se utilizan los principios de la invención y los dibujos adjuntos de los que:

55 Una descripción de diversos aspectos, características, casos, y ejemplos, se proporciona en este documento por referencia a los dibujos adjuntos, que se describen brevemente a continuación. Los dibujos pueden ilustrar uno o más aspectos, características, casos y/o ejemplos en su totalidad o en parte. Los dibujos son ilustrativos y no están necesariamente dibujados a escala.

La Figura 1 (FIG. 1) es una presentación gráfica de los resultados de una prueba de sabor en relación con dos composiciones diferentes que comprenden leche y diversas fuentes de magnesio, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 2.

65 La Figura 2 (FIG. 2) es una presentación gráfica de la mejora de la tasa de absorción de magnesio en cuatro grupos de ratas adultas jóvenes que fueron expuestas, respectivamente, a cuatro composiciones diferentes: 1) gluconato

de magnesio (12 mM) en leche desnatada; 2) gluconato de magnesio (12 mM) en leche preparada a partir de leche en polvo; 3) gluconato de magnesio (12 mM) en agua que comprende 1 % de crema; o 4) gluconato de magnesio (12 mM) en agua que comprende 5 por ciento en peso de lactosa. La mejora de la absorción de magnesio se midió como un porcentaje relativo a la tasa de absorción de magnesio en un grupo de control de ratas adultas jóvenes que fueron expuestas a una composición que comprende gluconato de magnesio (12 mM) y agua, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 3.

La Figura 3 (FIG. 3) es una presentación gráfica de la tasa de absorción de magnesio en ratas adultas jóvenes que fueron expuestas a una composición de una mezcla de componentes magnesio-contraión y agua y la tasa de absorción de magnesio en ratas adultas jóvenes que fueron expuestas a una composición de la misma mezcla de componentes magnesio-contraión y leche desnatada, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4.

La Figura 4 (FIG. 4) es una presentación gráfica de la tasa de absorción de magnesio en ratas adultas jóvenes que fueron expuestas a una composición de cloruro de magnesio y agua, gluconato de magnesio y leche desnatada, o gluconato de magnesio y en agua que comprende 5 por ciento en peso de lactosa, frente a ingesta de magnesio elemental (mg/día/rata), como se describe adicionalmente en el Ejemplo 5.

La Figura 5 (FIG. 5) es una presentación gráfica de la tasa de absorción de magnesio en ratas adultas jóvenes que fueron expuestas a una composición de cloruro de magnesio y agua, o treonato de magnesio y agua, frente a ingesta de magnesio elemental (mg/día/rata), como se describe adicionalmente en el Ejemplo 6.

La Figura 6 (FIG. 6) es una presentación gráfica de la concentración media de magnesio sérica tomada de ratas adultas jóvenes que fueron expuestas a una composición de cloruro de magnesio y agua, treonato de magnesio y agua, o una mezcla de gluconato de magnesio, lactato de magnesio, citrato de magnesio y leche desnatada, o agua desionizada, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 7.

La Figura 7 (FIG. 7) es una representación gráfica de la mejora porcentual media de los resultados de la memoria de trabajo espacial para varias ratas jóvenes y envejecidas que fueron alimentadas con diversas dietas, representa para varios días de un período de entrenamiento y prueba (paneles A y B); y la mejora porcentual en ratas jóvenes y envejecidas que reciben suplementos de magnesio (panel C).

La Figura 8 (FIG. 8) es una representación gráfica de datos experimentales que muestran el efecto restaurador del magnesio en la memoria de reconocimiento a corto plazo en ratas. La parte superior de la figura es una representación gráfica de la metodología experimental.

La Figura 9 (FIG. 9) es una representación gráfica de datos experimentales que muestran el aumento en el transcurso del tiempo de la disminución de la memoria de reconocimiento en ratas a las que se les administró magnesio. La parte superior de la figura es una representación gráfica de la metodología experimental.

La Figura 10 (FIG. 10) es una representación gráfica de los resultados de una tarea elevada de laberinto en T para ratas jóvenes y viejas. Los datos representados demuestran que el magnesio mejora la memoria espacial funcional y a corto plazo en ratas envejecidas. La parte superior de la figura es una representación gráfica de la metodología experimental.

La Figura 11 (FIG. 11) es una representación gráfica de la mejora de los resultados experimentales de la memoria a corto plazo en ratas que reciben una mezcla de magnesio y 5 % de lactosa.

La Figura 12 (FIG. 12) es una representación gráfica de los resultados experimentales de una prueba de laberinto de agua realizada en ratas jóvenes y envejecidas. Los datos representados muestran que el suplemento de treonato de magnesio conduce a una mejora del aprendizaje y memoria a largo plazo en ratas tanto jóvenes como envejecidas.

La Figura 13 (FIG. 13) es una representación gráfica de los resultados de una prueba de memoria realizada en ratas jóvenes y envejecidas. Los datos demuestran que el suplemento de magnesio mejora la memoria en ambas poblaciones.

La Figura 14 (FIG. 14) es una representación gráfica de resultados experimentales de pruebas de finalización de patrones realizadas en ratas envejecidas. Los datos demuestran los efectos del treonato de magnesio en el proceso de memoria. La parte superior de la figura es una representación gráfica de la metodología experimental.

La Figura 15 (FIG. 15) es una representación gráfica de los efectos del treonato de magnesio en el proceso de memoria en un modelo de ratón de enfermedad de Alzheimer (AD). Los datos demuestran que tanto el aprendizaje (paneles A y C) como la memoria (paneles B y D) a los 6 y 13 meses mejoran cuando los ratones con AD reciben treonato de magnesio.

La Figura 16 (FIG. 16) es una representación gráfica de los resultados de una comparación de aprendizaje (panel A) y memoria (panel B) del tratamiento con treonato de magnesio con fármacos aricept o memantina utilizados para tratar AD.

La Figura 17 (FIG. 17) es una representación gráfica de los niveles de concentración sérica de magnesio en hombres y mujeres.

La Figura 18 (FIG. 18) es una representación gráfica de los niveles de concentración sérica de magnesio en mujeres de entre 18 y 35 años.

La Figura 19 (FIG. 19) es una representación gráfica de la correlación de la ingesta de magnesio y los efectos de la memoria a corto plazo.

La Figura 20 (FIG. 20) es una representación gráfica de la correlación de la concentración plasmática de magnesio y los efectos de la memoria a corto plazo.

La Figura 21 (FIG. 21) es una representación gráfica de la correlación entre la ingesta de magnesio y el aumento de la motilidad en ratones con y sin AD tanto a 7 como a 15 meses.

La Figura 22 (FIG. 22) es una representación gráfica de los efectos antidepresivos del magnesio.

La Figura 23 (FIG. 23) es una representación gráfica del efecto del magnesio en la longevidad de *Drosophila*.

La Figura 24 (FIG. 24) es una representación gráfica de la correlación entre el aumento de la longevidad y la ingesta de magnesio en *Drosophila*.

La Figura 25 (FIG. 25) es una representación gráfica de la biodisponibilidad de diferentes composiciones que contienen magnesio.

5 La Figura 26 (FIG. 26) es una representación gráfica de la correlación entre la concentración de magnesio en el cerebro, la cantidad de ingesta de magnesio (panel A) y la correlación entre los efectos de memoria a corto plazo (panel B).

10 La Figura 27 (FIG. 27) es una representación gráfica de la efectividad de treonato de magnesio, en comparación con gluconato de magnesio en leche, en la absorción por el cerebro (panel A). También se muestra una comparación de los resultados de una prueba de memoria con treonato de magnesio (panel B) y gluconato de magnesio + leche (panel C).

15 La Figura 28 (FIG. 28) es una representación gráfica de un método para determinar un régimen eficaz de dosificación de magnesio basado en la concentración basal de magnesio en ayunas. El panel A demuestra la relación entre la concentración de magnesio en sangre y orina y el panel B muestra el uso de la concentración de magnesio en el compartimento extracelular y en la orina para determinar la dosis adecuada.

20 La Figura 29 (FIG. 29) muestra la protección de pérdida de sinapsis en ratones con AD mediante tratamiento con treonato de magnesio. El panel A muestra el recuento de sinapsis inferiores en la circunvolución dentada del hipocampo de ratones con AD. El panel B demuestra la mayor densidad sináptica en la misma región. El panel C demuestra la comparación cuantitativa de las densidades sinápticas en ratones con AD, ratones con AD con tratamiento con MgT, y ratones de tipo natural.

Descripción detallada de la invención

25 Se entenderá que una palabra que aparece en este documento en singular abarca su contrapartida plural, y una palabra que aparece en este documento en plural abarca su contrapartida singular, a menos que se entienda implícita o explícitamente o se indique de otro modo. Además, se entenderá que para cualquier componente dado descrito en este documento, cualquiera de los posibles candidatos o alternativas enumerados para ese componente, generalmente puede usarse individualmente o en cualquier combinación entre sí, a menos que se entienda implícita o explícitamente o se indique de otro modo. Además, se entenderá que cualquier lista de dichos candidatos o
30 alternativas, es meramente ilustrativa, no limitante, a menos que se entienda implícita o explícitamente o se indique de otro modo. Además, se entenderá que cualquier cifra o número o cantidad presentada en este documento es aproximada, y que cualquier intervalo numérico incluye el número mínimo y el número máximo que define el intervalo, tanto si se emplea la palabra "inclusive" o similar como si no, a menos que se entienda implícita o explícitamente o se indique de otro modo. Generalmente, el término "aproximadamente" o "alrededor" o el símbolo "~" en referencia a una
35 figura o número o cantidad incluye números que se encuentran dentro de un intervalo de $\pm 5\%$ del mismo, a menos que se entienda implícita o explícitamente o se indique de otro modo. Además, se entenderá que cualquier encabezado empleado es por conveniencia, no limitante. Además, se entenderá que cualquier lenguaje permisivo, abierto o de extrema abierto abarca cualquier lenguaje relativamente permisivo a restrictivo, lenguaje menos abierto a cerrado, o lenguaje menos extremo abierto a extremo cerrado, respectivamente, a menos que se entienda implícita o
40 explícitamente o se indique de otro modo. Meramente a modo de ejemplo, la palabra "comprender" puede abarcar lenguaje de tipo "comprender" -, "consistir esencialmente en" -, y/o "consistir en".

45 Una composición de magnesio-contraión, un kit y/o un método descrito en este documento pueden ser útiles para los fines descritos en este documento, tales como mantener, potenciar, y/o mejorar la salud, nutrición y/u otra condición de un sujeto, y/o función cognitiva, de aprendizaje y/o memoria, por ejemplo, tal como deficiencia de magnesio, deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Alzheimer (AD), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), ALS, enfermedad de Parkinson, diabetes, migraña, ansiedad, estado de ánimo, e hipertensión, meramente a modo de ejemplo. Una descripción de diversos aspectos, características, casos, y ejemplos, se proporciona en este documento.

50 El nivel de magnesio corporal entre la población humana varía de persona a persona, distribuido aproximadamente según una curva gaussiana. Por ejemplo, en una encuesta entre 9506 hombres y mujeres blancos, los niveles de Mg en suero se distribuyeron entre aproximadamente 0,75 mM y aproximadamente 0,95 mM, y la mayoría de los sujetos tenían un nivel de magnesio sérico cerca de la mitad de la distribución. La distribución en hombres y mujeres se muestra en la FIG. 17 (adoptado de Kao *et al.*, Arch. Intern. Med. 159: 2151-9 (1999); FIG. 18). La distribución en los niveles séricos de magnesio entre mujeres jóvenes y sanas también se ha informado y muestra un patrón de distribución similar, como se muestra en la FIG. 18 (adoptado de Cole y Quamme, J. Amer. Soc. Nephrol. 11: 1937-47 (2000)). Sin embargo, Otros estudios han demostrado que los niveles de magnesio en sangre (suero o plasma) en
60 pacientes con AD son aproximadamente 20 % más bajos que los grupos de control sanos. Véase, por ejemplo, Lemke, Biol. Psychiatry. 37: 341-3 (1995); Cilliler *et al.* Gerontology. 53: 419-22 (2007).

65 Se han utilizado varios métodos para evaluar los niveles corporales de magnesio en humanos. Estos métodos difieren entre sí en el tipo de muestra y la técnica analítica utilizada. El suero y el plasma han sido los dos tipos de muestras más utilizados, aunque algunos estudios utilizaron eritrocitos o muestras de tejido. Entre las técnicas de detección de Mg utilizadas están: técnica de tinción basada en absorbanza, técnica de absorción atómica, técnica de electrodos selectivos de iones y técnica de RMN. Las dos primeras técnicas miden la concentración total de magnesio, incluyendo

tanto Mg^{2+} libre ionizado cómo Mg^{2+} unido a proteínas y otras moléculas en la muestra, mientras que las dos últimas técnicas miden solo magnesio ionizado.

5 Un problema importante con los diversos métodos mencionados anteriormente es la falta de una prueba estandarizada, incluyendo condiciones estandarizadas bajo las que realizar una prueba. También hay poca comprensión sobre la interrelación entre los valores experimentales obtenidos de los diversos métodos. Por esta razón, el intervalo de niveles de magnesio en sangre (suero o plasma) informados para sujetos sanos o pacientes varía ampliamente de un estudio a otro y de un laboratorio a otro. Por ejemplo, Cilliler, *et al.* informaron que los niveles promedio de Mg en suero para pacientes con AD diagnosticados como leves y moderados, pacientes con AD diagnosticados como graves, y sujetos control sin AD fueron 0,92 mM (2,197 mg/dl), 0,88 mM (2,11 mg/dl) y 1,05 mM (2,51 mg/dl), respectivamente. Aunque la tendencia del nivel de magnesio en sangre entre los pacientes con AD y sus sujetos de control sanos es consistente con hallazgos anteriores, los valores absolutos de los niveles de magnesio en suero determinados por estos autores son significativamente más altos que los informados en otros lugares. Por ejemplo, las concentraciones séricas de magnesio de 0,92 y 0,88 mM reportadas por Cilliler, *et al.* son incluso más altas que las medias de concentración de magnesio en suero para personas sanas que se muestran en las Figuras 17 y 18. En otro estudio de Garba, *et al.* el nivel medio de Mg en suero entre 20 sujetos sanos de 18 y 40 años fue solo 0,27 mM (640 μ g/dl).

20 Lo que contribuye aún más a la confusión es la falta de una directriz sobre el momento del muestreo. En algunos estudios, los sujetos se sometieron a ayuno nocturno antes de tomar muestras de sangre, mientras que en otros estudios este protocolo de muestreo no se siguió claramente. Parte de la confusión puede estar relacionada con el hecho de que la mayoría de las directrices clínicas para la prueba de magnesio en sangre no requieren ninguna preparación (como el ayuno) para la prueba (véase, por ejemplo, <http://health.nytimes.com/health/guides/test/serum-magnesium-test/overview.html>; http://www.med.umich.edu/1libr/aha/aha_smagnesi_crs.htm; y http://www.privatemdlabs.com/lp/magnesium_info.php). Por tanto, los procedimientos de muestreo no estandarizados pueden ser un factor contribuyente importante que explica las amplias variaciones de los niveles de magnesio en sangre humana informados en la bibliografía. Un aspecto de la presente invención proporciona un método para estandarizar la determinación de concentraciones fisiológicas de magnesio. Otro aspecto de la presente invención es utilizar tales determinaciones para proporcionar pautas para la suplementación con magnesio para mejorar los efectos beneficiosos del magnesio.

35 En un caso, la presente invención proporciona un intervalo de concentraciones fisiológicamente útiles de magnesio para lograr un efecto fisiológico deseado. En algunos casos, estas concentraciones son concentraciones de "extremo alto". Dichas concentraciones de "extremo alto" incluyen una concentración de magnesio en suero de aproximadamente 0,60 mM, 0,65 mM, 0,70 mM, 0,75 mM, 0,80 mM, 0,85 mM, 0,95 mM, 1,0 mM, 1,05 mM, 1,10 mM, 1,15 mM a 1,2 mM o incluso más, concentración de magnesio en plasma de aproximadamente 0,70 mM, 0,75 mM, 0,80 mM, 0,85 mM, 0,95 mM, 1,0 mM, a 1,05 mM o incluso mayor, y/o concentración de magnesio ionizado en sangre de aproximadamente 0,50 mM, 0,55 mM, 0,60 mM, 0,65 mM, a aproximadamente 0,70 mM. En algunos otros casos, el compuesto que contiene magnesio objeto es eficaz para aumentar una concentración fisiológica de magnesio en al menos aproximadamente 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 20 %, 25 % o incluso más en comparación con un nivel inicial de magnesio antes de la administración a un sujeto. Cuando se desee, las concentraciones adecuadas para provocar los efectos de la suplementación con magnesio que se describen en este documento pueden ser de aproximadamente 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, veces el valor medio informado. Cuando se desee, la concentración fisiológica seleccionada de magnesio se mide en ayunas, por ejemplo, sin tomar alimentos durante al menos aproximadamente 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 24 horas, o incluso más.

50 Además, Los compuestos de magnesio pueden administrarse al cerebro de un sujeto mediante una bomba o cualquier otro dispositivo de inyección adecuado. Dichos dispositivos se conocen en la técnica y pueden suministrar compuestos directamente al cerebro o indirectamente al cerebro a través de la médula espinal. La administración utilizando tales dispositivos, por ejemplo, administración periespinal de etanercept, se ha descrito anteriormente. Véase, Tobinick y Gross J. Neuroinflammation 5:2). Este ejemplo se da solo con fines ilustrativos y no pretende limitar la presente invención. La cantidad de magnesio suministrada al cerebro puede ser tal que la concentración de magnesio en el LCR, $[Mg]_{LCR}$, aumenta en al menos 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 % o más. Cuando se desee, $[Mg]_{LCR}$ puede aumentar a aproximadamente 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,95, 1,0, 1,05, 1,10, 1,15, 1,20, 1,25, 1,30, 1,35, 1,40, 1,45 o 1,5 mM. Preferentemente, la concentración en líquido cefalorraquídeo ($[Mg]_{LCR}$) se incrementa en al menos 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 20 %, 25 % o más. Cuando se desee, $[Mg]_{LCR}$ puede aumentarse a aproximadamente 1,2 mM. La bomba o dispositivo de inyección puede ser cualquiera conocido en la técnica para administrar un agente terapéutico al cerebro.

60 El magnesio es un mineral esencial en el cuerpo humano debido a su papel en numerosas funciones fisiológicas. No obstante, generalmente se reconoce que al menos la mitad de las personas en el mundo industrializado no obtienen suficiente magnesio de sus dietas. Diversas enfermedades, tales diabetes y enfermedad de Alzheimer, están asociadas con déficit de magnesio. Por tanto, existe la necesidad de suplementación de magnesio. La cantidad diaria recomendada (RDA) de magnesio es 400 mg para adultos. Al suponer que las personas obtienen 40-50 % del magnesio requerido de la dieta, la cantidad recomendada de suplemento de magnesio generalmente ha sido de

aproximadamente 200-250 mg por día para adultos. Existen numerosos compuestos de magnesio que se han utilizado como suplementos de magnesio. Estos compuestos incluyen óxido de magnesio, citrato de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, gluconato de magnesio, lactato de magnesio, pidolato de magnesio y diglicinato de magnesio, por ejemplo. Al menos para fines nutricionales, la cantidad recomendada de suplementos de magnesio para la mayoría de los suplementos comerciales de magnesio es aproximadamente la misma (es decir, aproximadamente 250 mg de magnesio por día), independientemente de la biodisponibilidad del compuesto de magnesio y la función renal del individuo para retener la cantidad de magnesio absorbido. Algunos proveedores de suplementos de magnesio han recomendado una mayor ingesta diaria de magnesio para sus productos, de nuevo, sin considerar la función renal de un individuo para retención de magnesio. Similar al déficit de magnesio, una cantidad excesiva de magnesio en el cuerpo (hipermagnesemia) también puede provocar problemas de salud, tales como depresión neuromuscular, hipotensión, arritmias cardíacas y parálisis respiratoria. Por tanto, es importante mantener el nivel de magnesio en sangre dentro del intervalo normal. En este documento se describe un método novedoso para controlar el nivel de magnesio en una región particular del intervalo normal. En algunos aspectos de la invención, este método también ofrece ventajas de salud particulares, tales como mayores capacidades de memoria, aumento de longevidad, disminución de depresión y disminución de síntomas de trastornos neurológicos, incluyendo AD.

Además del uso nutricional, los suplementos de magnesio se han utilizado para tratar la diabetes tipo 2. En un estudio, los pacientes diabéticos se trataron con casi 1 g de magnesio al día utilizando óxido de magnesio durante 1 mes (de Lordes Lima, *et al.*, *Diabetes Care*. 21: 682-6 (1998)). El tratamiento aumentó el nivel de magnesio en suero de los pacientes en aproximadamente 10 %, pero con solo una pequeña mejora en el control metabólico. En otro estudio, los pacientes diabéticos se trataron con 720 mg/día de magnesio durante tres meses. De forma similar, los niveles de magnesio en sangre de los pacientes aumentaron en aproximadamente 10 % en promedio (Eibl, *et al.*, *Diabetes Care*. 21: 2031-2 (1995)). Sin embargo, el control metabólico de los pacientes, según lo evaluado por sus niveles de HbA1c, no obtuvo ninguna mejoría.

Se ha informado que el ion de magnesio es generalmente útil para el tratamiento de demencia (por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 4.985.256). Landfield y Morgan, mostraron que ratas jóvenes (de 9 meses) y de envejecidas (de 25 meses) alimentadas con alimentos que contenían óxido de magnesio al 2 % durante 8 días habían mostrado algún signo de mejora de función cognitiva (Landfield y Morgan, *Brain Research*, 322:167-171 (1984)). Sin embargo, la ganancia en la función cognitiva fue transitoria y a costa de diarrea y pérdida de peso para los animales. De hecho, el efecto secundario fue tan grave que los investigadores tuvieron que usar un horario de alimentación alterno al hacer que los animales siguieran una dieta alta en Mg durante 4 días, seguido de una dieta regular durante dos días y luego volver a la dieta alta en Mg durante otros 4 días.

Los compuestos de magnesio también pueden usarse para afectar a la densidad ósea. Los trastornos de densidad ósea, incluyendo, sin limitación, osteoporosis, pueden tratarse mediante suplementación con compuestos de magnesio de la presente invención. Los sujetos pueden tratarse para mejorar los efectos de la baja densidad ósea o como profilaxis contra la pérdida de densidad ósea. La densidad ósea puede medirse por cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo, aunque sin limitación, absorciometría de rayos X de energía doble (DEXA), ecografía, tomografía computarizada cuantitativa, absorciometría de energía única, resonancia magnética, medición del ancho metacarpiano, y análisis de rayos X de la mano.

Como se ha mencionado anteriormente, una composición de magnesio-contraión y/o un método descrito en este documento son útiles para diversos fines, tales como mantener, potenciar, y/o mejorar la salud, nutrición y/u otra condición de un sujeto, y/o función cognitiva, de aprendizaje y/o memoria, por ejemplo. Ejemplos de tal afección de un sujeto incluyen deficiencia de magnesio, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, autismo, esquizofrenia, deterioro cognitivo como efecto secundario de la enfermedad o tratamiento médico (enfermedad por VIH, cáncer, quimioterapia), depresión, demencia, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ALS, enfermedad de Parkinson, diabetes, enfermedad cardiovascular (por ejemplo, hipertensión), glaucoma, migraña, ansiedad, estado de ánimo, e hipertensión, meramente a modo de ejemplo. La suplementación con magnesio también puede ser útil para mantener, mejorar y/o mejorar las afecciones que pueden provocar la pérdida de magnesio corporal, incluyendo, aunque sin limitación, alcoholismo, anorexia, bulimia, síndromes metabólicos, y mala nutrición. Cualquier afección de este tipo puede considerarse o definirse como fisiológica, psiquiátrica, psicológica, o afección o trastorno médico, por ejemplo. Generalmente, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal. Algunos ejemplos de tales animales incluyen, aunque sin limitación, animales de sangre fría, animales de sangre caliente, mamíferos, mamíferos domesticados, primates, humanos y personas o pacientes a quienes se les administrará una composición para con fines experimentales, diagnósticos, nutricionales y/o terapéuticos. Un sujeto o paciente puede ser un sujeto o paciente de salud, estado anímico, estado cognitivo y/o nutricional normal, bueno o excelente, o de salud, estado anímico, estado cognitivo y/o nutricional comprometido, incluyendo estado anormal, malo, dañado, insano, perjudicado, enfermo y/o nutricionalmente deficiente. El sujeto puede ser de cualquier edad, incluyendo edad avanzada.

Generalmente, el término "cognición" puede referirse a un proceso de obtención, organización, comprensión, procesamiento y/o uso de información o conocimiento. Generalmente, mejorar la función cognitiva se refiere a mejorar cualquier aspecto de dicho proceso, tal como aprendizaje, realización de operaciones mentales, almacenamiento, recuperación y/o uso de información y/o pensamientos, memoria y/o prevenir una disminución del estado cognitivo de

un sujeto, por ejemplo. Pueden usarse varias pruebas estandarizadas para evaluar la cognición, función cognitiva y/o estado cognitivo y pueden usarse para identificar a un sujeto que podría ser propicio para, beneficiarse, y/o necesitar, mantenimiento y/o mejora de los mismos y/o para monitorizar un efecto del tratamiento relacionado con los mismos. Ejemplos de pruebas adecuadas incluyen el examen Mini-Mental Status Exam (Folstein, 1975), componentes de la batería de pruebas neuropsicológicas PROSPER (Houx, 2002) y/o similares. La historia familiar, edad y/u otros factores también pueden usarse para identificar a un sujeto que podría ser propicio para, beneficiarse, y/o necesitar, mantenimiento y/o mejora de cognición, función cognitiva y/o estado cognitivo.

Generalmente, la expresión "administración concurrente" por referencia a dos o más sujetos de administración para administración a un cuerpo objeto, tales como componentes, agentes, sustancias, materiales, composiciones, y/o similares, se refiere a la administración realizada usando dosis e intervalos de tiempo de tal manera que los objetos de administración estén presentes juntos dentro del cuerpo del sujeto, o en un sitio de acción en el cuerpo del sujeto, durante un intervalo de tiempo en menos de cantidades mínimas. El intervalo de tiempo puede ser cualquier intervalo de tiempo adecuado, tal como un intervalo apropiado de minutos, horas, días, o semanas, por ejemplo. Los sujetos de administración pueden administrarse juntos, como partes de una sola composición, por ejemplo, o de otro modo. Los sujetos de administración pueden administrarse de manera sustancialmente simultánea (tal como en menos de o igual a aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 3 minutos, o aproximadamente 1 minuto, entre sí, por ejemplo) o en un corto periodo tiempo entre sí (tal como en menos de o igual a aproximadamente 1 hora, 30 minutos, o 10 minutos, o en más de aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 1 hora, entre sí, por ejemplo). Puede considerarse que los sujetos de administración así administrados se han administrado sustancialmente al mismo tiempo. Un experto en la materia podrá determinar las dosis apropiadas y los intervalos de tiempo para la administración de objetos de administración a un cuerpo sujeto para que esté presente en más de niveles mínimos en el cuerpo del sujeto y/o en concentraciones eficaces en el cuerpo del sujeto. Cuando los objetos de administración se administran simultáneamente a un cuerpo del sujeto, cualquiera de estos objetos de administración puede estar en una cantidad eficaz que es menor que una cantidad eficaz que podría usarse si se administrara solo. La expresión "cantidad eficaz", que se describe adicionalmente en este documento, abarca tanto esta cantidad eficaz menor como la cantidad eficaz habitual, y de hecho, cualquier cantidad que sea eficaz para provocar una condición particular, efecto y/o respuesta. Como tal, una dosis de cualquiera de estos objetos de administración concurrente puede ser menor que la que podría usarse si se administrara sola. Uno o más efectos de cualquiera de estos objetos de administración pueden ser aditivos o sinérgicos. Cualquiera de estos objetos de administración puede administrarse más de una vez.

Generalmente, la expresión "cantidad eficaz" por referencia a un agente activo se refiere a la cantidad del agente activo suficiente para provocar una condición biológica particular, efecto y/o respuesta. La cantidad absoluta de un agente particular que es eficaz de esta manera puede variar dependiendo de varios factores, tales como el punto final biológico deseado, el propio agente, el sujeto o parte diana del mismo, y/o similares, por ejemplo. Se puede administrar una cantidad eficaz de un agente activo en una dosis única o en dosis múltiples. Ejemplos de una condición biológica, efecto o respuesta que puede resultar de una cantidad eficaz de un agente activo incluye mantener y/o mejorar el desempeño de un sujeto de una tarea que involucra o está asociada con la función cognitiva, un mantenimiento y/o mejora del rendimiento de un sujeto en una prueba que mide algo relacionado o asociado con la función cognitiva, un mantenimiento y/o mejora (ralentización, por ejemplo) de una tasa de disminución de la función cognitiva, y/o similares, por ejemplo. Un componente puede describirse en este documento como tener al menos una cantidad eficaz, o al menos una cantidad eficaz, tal como la asociada con un objetivo o fin particular, tal como cualquiera descrito en este documento.

Generalmente, la expresión "magnesio elemental" como se usa en conexión con un compuesto magnesio-contraión descrito en este documento, puede referirse a una cantidad total de magnesio que está presente como ion libre y magnesio que está unido con uno o más contraiones. En general, dicha expresión no se usa para referirse al magnesio que puede estar asociado con un agente que no sea un compuesto magnesio-contraión que puede ser un componente de una composición de magnesio-contraión (por ejemplo, una composición farmacéutica, una composición de suplemento dietético, un producto alimenticio suplementado con un compuesto magnesio-contraión). Una pequeña cantidad de magnesio puede estar presente de forma natural o asociada con dicho agente. Por ejemplo, un extracto de sumo de fruta o agente aromatizante puede comprender una cantidad de magnesio presente naturalmente en la fruta de la que se obtiene. Generalmente, la expresión "magnesio elemental", como se usa en relación con un compuesto magnesio-contraión, no abarcaría dicho magnesio asociado con el agente.

Como se usan en este documento, los términos "componente que comprende magnesio" (MCC) y "compuesto magnesio-contraión" se usan indistintamente, y son útiles para los fines descritos en este documento, tales como mantener, potenciar, y/o mejorar la salud, nutrición y/u otra condición de un sujeto, tal como deficiencia de magnesio, diabetes, estado anímico, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ALS, enfermedad de Parkinson, ansiedad, depresión y/o migraña, por ejemplo, y/o función cognitiva, de aprendizaje y/o memoria, tales como MCI y/o AD, por ejemplo.

Tal composición, tal como la apropiada para administración a un sujeto, puede comprender al menos un componente que comprende magnesio (MCC). El MCC puede ser cualquier componente adecuado que contenga magnesio, tal como un componente que contiene magnesio biodisponible adecuadamente. El MCC puede ser cualquier componente que contenga magnesio biológicamente aceptable adecuado. El MCC puede ser cualquier sal de magnesio de ácido

- orgánico adecuada, tal como una sal de magnesio de un ácido carboxílico C2-C12 no tóxico o una sal de magnesio de un ácido sulfónico C2-C12 no tóxico, por ejemplo. Meramente a modo de ejemplo, el MCC puede ser una sal de magnesio de un aminoácido, acetato de magnesio, ascorbato de magnesio, citrato de magnesio, gluconato de magnesio, lactato de magnesio, malato de magnesio, pirrolidonacarboxilato de magnesio (pidolato de magnesio),
- 5 taurato de magnesio y/o treonato de magnesio. El al menos un MCC puede estar presente en al menos una cantidad eficaz para mantenimiento, mejora y/o tratamiento de salud, nutrición y/u otra condición de un sujeto, y/o función cognitiva, de aprendizaje y/o memoria, tal como cualquiera de las condiciones o funciones descritas en este documento, por ejemplo.
- 10 La composición descrita en este documento puede comprender al menos un compuesto magnesio-contraión. En otros casos, la invención incluye composiciones que comprenden 2, 3, 4, 5 o más compuestos magnesio-contraión. En otros casos, los contraiones serán orgánicos (por ejemplo, treonato). En otros casos más, el compuesto magnesio-contraión tiene una solubilidad de intervalo de solubilidad que se distingue de gluconato Mg/lactato/etc. En otros casos más, el % en peso de magnesio en un compuesto magnesio-contraión es 6 % o mayor. En otros casos, el % en peso de magnesio en un compuesto magnesio-contraión es 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 % o más. En algunos casos, el contraión orgánico tendrá 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más átomos de carbono. En otros casos, el compuesto magnesio-contraión de la presente invención está sustancialmente exento de efecto laxante.
- 15 En un caso, la composición objeto que contiene magnesio se caracteriza por que: (a) el magnesio contenido en el mismo tiene un porcentaje en peso de al menos aproximadamente 8 %; (b) un contraión comprende al menos dos grupos hidroxilo; (c) la composición tiene una solubilidad de al menos 20 mg/ml; y (d) la composición exhibe un valor de pH entre aproximadamente 6 y 8,5 cuando se disuelve en agua. Un ejemplo de composición que contiene magnesio que tiene estas características es la que comprende treonato de magnesio.
- 20 El compuesto magnesio-contraión puede ser cualquier composición biodisponible adecuadamente. El compuesto magnesio-contraión puede ser cualquier compuesto magnesio-contraión biológicamente aceptable adecuado. El al menos un compuesto magnesio-contraión puede estar presente en al menos una cantidad eficaz para mantenimiento, mejora y/o tratamiento de salud, nutrición y/u otra condición de un sujeto, y/o función cognitiva, de aprendizaje y/o memoria, tal como cualquiera de las condiciones o funciones descritas en este documento, por ejemplo.
- 25 Una composición de magnesio-contraión también puede contener una combinación de pares magnesio-contraión. Una composición de magnesio-contraión apropiada para la administración a un sujeto también puede comprender un agente para mejorar la biodisponibilidad de magnesio asociado con un compuesto magnesio-contraión, o una combinación de los mismos, como se describe adicionalmente en este documento. Ejemplos de sustancias que pueden afectar la biodisponibilidad incluyen las que afectan la absorción de magnesio y/o contraiones, excreción, secreción, retención, y otros parámetros fisiológicamente pertinentes. Por ejemplo, una composición de magnesio-contraión puede comprender vitamina D3 que puede reducir la excreción de magnesio por el riñón (Ritchie *et al.*, Am. J. Physiol. Renal Physiol., 280:868-78 (2001); Montgomery *et al.*, J. Anim. Sci., 82:2742 (2004)), y/o vitamina E que se ha sugerido que estimula la entrada de magnesio de la sangre a los tejidos (Barbagallo, *et al.*, Hypertension, 34: 1002-6 (1999); Paolisso *et al.*, Clin. Endocrinol. Metab., 85:109-15 (2000)). Un experto en la materia reconocerá que estas dos vitaminas se proporcionan solo como ejemplo de las sustancias contempladas por la presente invención y que tales sustancias no se limitan a estas dos vitaminas.
- 30 La biodisponibilidad de un compuesto magnesio-contraión puede evaluarse o medirse de cualquier manera adecuada o usando cualquier criterio adecuado. Generalmente, la biodisponibilidad de un compuesto magnesio-contraión puede evaluarse en función de la tasa de absorción de magnesio y/o la capacidad de carga de magnesio. La tasa de absorción de magnesio se refiere a la fracción de la ingesta de magnesio de un sujeto que es absorbida por el cuerpo del sujeto. En algunos casos, la tasa de absorción de magnesio por sí sola puede no ser suficiente para evaluar la biodisponibilidad de un compuesto magnesio-contraión. Por ejemplo, para un compuesto magnesio-contraión dado, la tasa de absorción de magnesio puede permanecer relativamente constante solo cuando la composición de magnesio-contraión se administra a una dosis relativamente baja.
- 35 Además, a modo de ejemplo, para una ingesta dada de un compuesto magnesio-contraión, puede haber un límite superior en la cantidad de magnesio que el cuerpo del sujeto puede absorber de la composición de magnesio-contraión en un cierto período, tal como un período de 24 horas. En tal caso, a medida que la dosis de la composición de magnesio-contraión aumenta a un cierto nivel, la tasa de absorción de magnesio asociada con la composición magnesio-contraión puede disminuir, posiblemente significativamente. Por tanto, para una composición dada de magnesio-contraión, la tasa de absorción de magnesio puede ser adecuada cuando la composición de magnesio-contraión se administra a una dosis relativamente baja, pero puede ser más baja, menos adecuada y/o inadecuada a una dosis relativamente alta.
- 40 Un límite superior del tipo que se acaba de describir puede denominarse capacidad de carga de magnesio, que puede usarse para evaluar la biodisponibilidad de un compuesto magnesio-contraión. Cuando un compuesto magnesio-contraión que está asociado con una capacidad de carga de magnesio relativamente baja se administra a un sujeto con una dosis relativamente alta en un caso en comparación con una dosis relativamente baja en otro caso, la tasa de absorción de magnesio en un caso puede ser relativamente peor que la tasa de absorción de magnesio en el otro
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

caso. Por tanto, para un compuesto magnesio-contraión asociado con una capacidad de carga de magnesio relativamente baja, un aumento simple en la dosis puede ser insuficientemente eficaz o ineficaz para una ingesta eficaz de magnesio, provisión y/o suplementación.

- 5 Un compuesto magnesio-contraión que está adecuadamente biodisponible puede estar asociado con una velocidad de absorción de magnesio adecuada o buena y/o una capacidad de carga de magnesio adecuada o buena. Se puede proporcionar a un sujeto un compuesto magnesio-contraión de biodisponibilidad adecuada en una dosificación relativamente alta para proporcionar magnesio a un sujeto con una velocidad adecuada. En algunos casos, un compuesto magnesio-contraión que tiene una concentración relativamente alta en un medio acuoso o disolvente puede administrarse por vía oral a un sujeto para un suministro relativamente rápido de magnesio al sujeto. El suministro rápido de magnesio puede ser importante en algunos casos, tal como en el tratamiento de un sujeto que tiene un déficit grave de magnesio y/u otra afección susceptible de tratamiento de esta manera, por ejemplo. La administración oral puede ser relativamente más conveniente que la inyección intravenosa en tales casos y/u otros casos.
- 10
- 15 La cantidad de magnesio que puede absorberse por un sujeto, o la tasa de absorción de magnesio para un sujeto puede variar de un sujeto a otro, basándose en cualquiera de una variedad de factores. Ejemplos de tales factores incluyen tasa metabólica, función renal, salud general, y/u otros factores relacionados con un sujeto, y una propiedad o naturaleza del propio compuesto magnesio-contraión, tal como el contraión, cualquier agente potenciador, su vehículo o método de administración, y/u otros factores con respecto al compuesto magnesio-contraión y/o su administración a un sujeto.
- 20

La determinación de una dosificación apropiada para la administración de un compuesto magnesio-contraión a un sujeto puede tener en cuenta cualquiera de una variedad de factores, tales como los que acabamos de mencionar, por ejemplo, cualquier efecto secundario potencial o real), y/o un fin de la administración de la composición magnesio-contraión, tal como un fin nutricional o profiláctico, un fin de mantenimiento o mejora cognitiva, un fin de tratamiento de enfermedad o afección patológica, y/u otros fines para los que la composición de magnesio-contraión puede administrarse a un sujeto. La determinación de una dosis adecuada puede tener en cuenta cualquiera de estos factores, cualquier otro factor adecuado, cualquier efecto secundario), modelado de estudio en animales, modelado de estudio humano, modelado de estudio clínico, modelo de estudio farmacológico, y cualquier equilibrio entre ellos.

25

30

Se contempla que una dosificación para la administración de un compuesto magnesio-contraión a un sujeto puede ser de aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal/día a aproximadamente 18 mg/kg de peso corporal/día. Por ejemplo, se contempla que una dosificación para la administración de un compuesto magnesio-contraión a un sujeto puede ser de aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal/día a aproximadamente 9 mg/kg de peso corporal/día de magnesio elemental asociado con al menos un compuesto magnesio-contraión para fines nutricionales y/o profilácticos; puede ser de aproximadamente 6 mg/kg de peso corporal/día a aproximadamente 18 mg/kg de peso corporal/día de magnesio elemental asociado con al menos un contraión para fines de mantenimiento y/o mejora de la cognición; y puede ser de aproximadamente 9 mg/kg de peso corporal/día a aproximadamente 18 mg/kg de peso corporal/día de magnesio elemental asociado con al menos un contraión para fines de tratamiento de enfermedad y/o patología, tal como tratamiento de deficiencia de magnesio, MCI, AD, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ALS, enfermedad de Parkinson, diabetes, migraña, depresión, trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, y/o hipertensión, por ejemplo. Dichas cantidades pueden ser adecuadas para un sujeto humano, por ejemplo.

35

40

Como se ha mencionado anteriormente, tal dosis puede determinarse, modificarse y/o refinarse basándose en cualquier factor adecuado, tal como resultados de ensayos clínicos en sujetos, por ejemplo sujetos humanos. En algunos casos, puede determinarse una dosis adecuada, modificarse y/o refinarse basándose en la determinación de una dosis adecuada para un modelo animal adecuado, basándose en estudios experimentales o pruebas, por ejemplo, y conversión de tal dosificación animal adecuada a una dosificación humana adecuada, basándose en factores de conversión adecuados, tales como cualquier factor de conversión establecido adecuado, por ejemplo. Además, a modo de ejemplo, se contempla que cualquier dosis humana adecuada de este tipo pueda determinarse adicionalmente, modificarse y/o refinarse basándose en ensayos clínicos en seres humanos, por ejemplo.

45

50

Como se ha mencionado anteriormente, una composición de magnesio-contraión apropiada para la administración a un sujeto también puede comprender al menos un agente ("agente potenciador") para mejorar la biodisponibilidad de magnesio asociada con un contraión de la composición o más de un contraión de la composición. El agente potenciador puede ser cualquier agente adecuado, tal como un agente biológicamente aceptable. Simplemente a modo de ejemplo, una relación en masa de una cantidad de magnesio elemental asociada con al menos un contraión y una cantidad de al menos un agente potenciador puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 (~1: ~5) a aproximadamente 1 a aproximadamente 3000 (~1: ~3000); o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 (~1: ~10) a aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 (~1: ~1000); o de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 (~1: ~200) a aproximadamente 1 a aproximadamente 3000 (~1: ~3000). En este documento, dicha relación de masa se refiere a una relación de una masa total de un solo compuesto magnesio-contraión, si solo hay uno presente en la composición, o de múltiples compuestos magnesio-contraión, si hay más de uno presentes en la composición, a una masa total de un solo agente potenciador, si solo hay uno presente en la composición, o de múltiples agentes potenciadores, si hay más de uno presentes en la composición.

55

60

65

Meramente a modo de ejemplo, una composición que comprende magnesio apropiada para la administración a un sujeto puede comprender al menos un MCC y al menos un componente de leche no acidificada suficiente para mejorar la biodisponibilidad del magnesio asociado con al menos un MCC. Un componente o varios componentes de leche de mamífero no acidificada que no sea agua, tal como lactosa, un ácido graso o grasa láctea del mismo, y/u otro componente orgánico del mismo, por ejemplo, puede mejorar la biodisponibilidad del magnesio asociado con un MCC o más de un MCC. La fuente de leche de mamífero de tal componente o tales componentes puede ser la que tiene su cantidad original de grasa láctea, tal como una cantidad de origen natural de grasa láctea, por ejemplo, o una cantidad de grasa láctea que sea menor que su cantidad original de grasa láctea, tal como una cantidad manipulada o artificialmente reducida de grasa láctea. Por tanto, un componente, como un componente de ácido graso, por ejemplo, puede ser más o menos graso y/o tener una longitud de cadena mayor o menor, por ejemplo. La fuente de leche de mamífero de tal componente o tales componentes puede estar no acidificada, ya que la acidificación, tal como la asociada con fermentación, por ejemplo, puede alterar el componente o los componentes de modo que la biodisponibilidad de magnesio no mejore o no mejore suficientemente por la presencia del componente o los componentes en la composición. Meramente a modo de ejemplo, mientras que la lactosa puede ser un agente potenciador adecuado, el ácido láctico, un producto de acidificación de la lactosa, puede no ser. Meramente a modo de ejemplo, una fuente de leche de mamífero no acidificada adecuada puede tener un pH de aproximadamente 5,7 a aproximadamente 7,2.

Meramente a modo de ejemplo, una composición que comprende magnesio apropiada para la administración a un sujeto puede comprender al menos un MCC y lactosa, pudiendo actuar la última actuar como agente potenciador. En tal caso, la relación en masa de una cantidad de magnesio elemental asociada con al menos un MCC a una cantidad de lactosa puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 (~1:~10) a aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 (~1:~1000). Además, meramente a modo de ejemplo, una composición que contenga magnesio apropiada para la administración a un sujeto puede comprender al menos un MCC y los componentes orgánicos completos, excluyendo agua, de leche no acidificada, pudiendo comprender la última un agente potenciador o agentes potenciadores. En tal caso, la relación en masa de magnesio elemental asociado con al menos un MCC al agente o agentes potenciadores puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 (~1:~200) a aproximadamente 1 a aproximadamente 3000 (~1:~3000).

Como se describió anteriormente, una composición que comprende magnesio apropiada para la administración a un sujeto puede comprender al menos un MCC, tal como gluconato de magnesio, lactato de magnesio y/o citrato de magnesio, por ejemplo. Cada uno de gluconato de magnesio, lactato de magnesio y citrato de magnesio están disponibles comercialmente y son relativamente sabrosos. Un MCC, o composición que lo comprende, que es tolerablemente o relativamente sabroso puede usarse en un alimento, una bebida y/u otro tipo de vehículo consumible que pueda estar asociado con la dieta de un sujeto, tal como un sujeto humano, por ejemplo. Como tal, el sujeto puede poder proporcionar y/o suplementar una ingesta normal de magnesio a través de una dieta que contenga al menos uno de dichos vehículos consumibles que comprenden magnesio, en lugar de por un medio relativamente no dietético, tal como al menos una píldora que contiene magnesio, cápsula, y/o comprimido, por ejemplo. Naturalmente, un sujeto puede emplear uno o más de un medio de ingesta de magnesio, provisión y/o suplementación.

Como también se describió anteriormente, una composición que comprende magnesio apropiada para la administración a un sujeto puede comprender más de un MCC, o una combinación de MCC. Meramente a modo de ejemplo, dicha composición que comprende magnesio puede comprender al menos dos MCC, tales como al menos dos MCC de cualquiera de los MCC descritos en este documento. Además, meramente a modo de ejemplo, una composición que comprende magnesio puede comprender al menos dos MCC seleccionados de gluconato de magnesio, lactato de magnesio, citrato de magnesio, y malato de magnesio, por ejemplo, o seleccionados de gluconato de magnesio, lactato de magnesio, y citrato de magnesio, por ejemplo, tal como los tres de gluconato de magnesio, lactato de magnesio, y citrato de magnesio, por ejemplo. Además, meramente a modo de ejemplo, una composición que comprende magnesio puede comprender lactato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 %, tal como aproximadamente 25 %, por ejemplo; citrato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 %, tal como aproximadamente 25 %, por ejemplo; y/o gluconato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 %, tal como aproximadamente 50 %, por ejemplo, donde todos los porcentajes son porcentajes en peso en relación con el peso total de cualquiera de estos tres MCC presentes. Cualquiera de tales composiciones también puede comprender cualquier agente potenciador adecuado, como cualquiera de los descritos en este documento, por ejemplo.

El lactato de magnesio está asociado con un contenido de magnesio relativamente bueno de aproximadamente 12 por ciento en peso. El citrato de magnesio está asociado con un contenido de magnesio relativamente bueno de aproximadamente 18,46 por ciento en peso. Mientras que el gluconato de magnesio está asociado con un contenido de magnesio comparativamente menor de aproximadamente 5,86 por ciento en peso y una palatabilidad comparativamente menor, particularmente a alta concentración, también está asociado con una solubilidad en agua o un medio acuoso que es comparativamente mejor que la asociada con el lactato de magnesio o el citrato de magnesio. Como se describió anteriormente, una composición que comprende magnesio puede comprender al menos dos MCC seleccionados de gluconato de magnesio, lactato de magnesio, y citrato de magnesio, tal como los tres MCC, por ejemplo.

Puede ser adecuada una composición de magnesio-contraión que comprenda más de un compuesto magnesio-contraión, beneficiosa o deseable en relación con una composición de magnesio-contraión que comprenda un único compuesto magnesio-contraión. Puede ser adecuada una combinación de más de un compuesto magnesio-contraión, beneficiosa o deseable en términos de cualquier número de características o factores, tal como contenido de
 5 magnesio, solubilidad, palatabilidad, biodisponibilidad de magnesio, aceptabilidad biológica, y/o similares, por ejemplo. Puede ser adecuada una combinación de más de un compuesto magnesio-contraión, beneficiosa o deseable en términos de palatabilidad. Puede ser adecuada una combinación de más de un compuesto magnesio-contraión, beneficiosa o deseable en términos de mantenimiento y/o mejora de un atributo o atributos de un compuesto magnesio-contraión o varios compuestos magnesio-contraión.

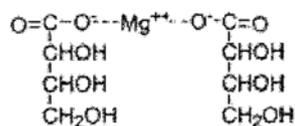
10 En términos de solubilidad, un compuesto magnesio-contraión, o más de un compuesto magnesio-contraión, pueden tener solubilidad en agua de al menos aproximadamente 20 mM, tal como al menos aproximadamente 50 mM o al menos aproximadamente 80 mM, meramente a modo de ejemplo. En términos de contenido de magnesio, un compuesto magnesio-contraión o más de un compuesto magnesio-contraión pueden tener un contenido de magnesio
 15 de al menos aproximadamente 8 por ciento en peso. En términos de biodisponibilidad, un compuesto magnesio-contraión o más de un compuesto magnesio-contraión pueden estar asociados con una biodisponibilidad que es al menos comparable a la asociada con cloruro de magnesio, si no mayor.

20 Una composición que comprende magnesio que comprende al menos un MCC y un agente potenciador puede estar asociada con una biodisponibilidad de magnesio adecuada. Dicha composición puede estar asociada con una tasa de absorción de magnesio adecuada. A modo de ejemplo, cuando las ratas se alimentaron con diferentes composiciones que comprenden gluconato de magnesio, a una concentración de 12 mM, en diferentes medios, concretamente, leche
 25 desnatada, agua que comprende 5 por ciento en peso de lactosa, leche preparada a partir de leche en polvo y agua, crema de leche y agua, y un medio de control de agua, respectivamente, cada una de las cuatro composiciones superó a la composición de control en términos de tasa de absorción de magnesio. Además, como se representa gráficamente en la Figura 2 y se describe en el Ejemplo 3, cada una de las composiciones que comprende un medio distinto del medio de control superó a la composición que comprende el medio de control, agua, en términos del porcentaje de mejora de la tasa de absorción de magnesio. Además, a modo de ejemplo, cuando las ratas se alimentaron con una
 30 composición que comprende una combinación de gluconato de magnesio, lactato de magnesio y citrato de magnesio y leche desnatada, la composición se asoció con una tasa de absorción de magnesio adecuada, una que era más alta que la asociada con una composición de control que comprendía la misma combinación de gluconato de magnesio, lactato de magnesio, y citrato de magnesio, pero agua en lugar de leche desnatada, como se representa gráficamente en la Figura 3 y se describe en el Ejemplo 4. Además, a modo de ejemplo, cuando las ratas se alimentaron con composiciones que contienen gluconato de magnesio, a varias dosis de magnesio relativamente bajas, y leche
 35 desnatada o agua que comprende 5 por ciento en peso de lactosa, las composiciones se asociaron con tasas de absorción de magnesio adecuadas, como se representa gráficamente en la Figura 4 y se describe en el Ejemplo 5.

40 Una composición de magnesio-contraión que comprende al menos un contraión y un agente potenciador puede asociarse con una capacidad de carga de magnesio adecuada, tal como una capacidad de carga relativamente alta, por ejemplo. Tal composición puede estar asociada con una tasa de absorción de magnesio relativamente alta, por ejemplo, en un intervalo de dosificación relativamente amplio. Cuando dicha composición se administra a un sujeto en una dosis relativamente alta, el sujeto puede absorber una cantidad adecuada de magnesio, tal como una cantidad
 45 nutricional, terapéutica y/o profiláctica, o puede ser capaz de hacerlo en un período relativamente corto. En comparación, cuando una composición asociada con una baja capacidad de carga de magnesio se administra a un sujeto en una dosis relativamente alta, el sujeto puede no ser capaz de absorber una cantidad adecuada de magnesio, tal como una cantidad nutricional, terapéutica y/o profiláctica, o puede no ser capaz de hacerlo en un período relativamente corto. Es decir, en el último caso, simplemente administrar una gran dosis de una composición asociada con una baja capacidad de carga de magnesio a un sujeto puede no ser suficiente o eficaz para un fin particular. A modo de ejemplo, cuando las ratas se alimentaron con composiciones que contienen gluconato de magnesio, a una
 50 dosis de magnesio relativamente baja y a una dosis de magnesio relativamente alta, y leche desnatada o agua que comprende 5 por ciento en peso de lactosa, las composiciones de dosificación más bajas se asociaron con tasas de absorción de magnesio adecuadas y las composiciones de dosificación más altas se asociaron con tasas de absorción de magnesio adecuadas que eran convenientemente cercanas a las asociadas con las composiciones de dosificación más bajas, como se representa gráficamente en la Figura 4 y se describe en el Ejemplo 5. Estas composiciones que comprenden gluconato de magnesio se asociaron así con capacidades de carga de magnesio adecuadas. Una composición que comprende gluconato de magnesio y leche, lactosa, u otro agente potenciador, cuando se administra en dosis altas, puede por tanto ser adecuada para una ingesta rápida y/o eficaz de magnesio, provisión y/o
 55 suplementación. A modo de comparación, cuando las ratas se alimentaron con composiciones que comprenden cloruro de magnesio, a una dosis de magnesio relativamente baja y a una dosis de magnesio relativamente alta, y agua, las composiciones de dosificación más bajas se asociaron con tasas de absorción de magnesio adecuadas, pero más bajas, y las composiciones de dosificación más altas se asociaron con tasas de absorción de magnesio que fueron menos deseables, como se representa gráficamente en la Figura 4 y se describe en el Ejemplo 5. Por tanto, mientras que el cloruro de magnesio se ha asociado previamente con muy buena biodisponibilidad, ese nivel de biodisponibilidad puede estar asociado con una dosis relativamente baja y no con una dosis relativamente alta. Una
 60 composición que comprende cloruro de magnesio y agua, cuando se administra en dosis altas, por tanto, puede ser menos deseable o adecuada, y quizás inadecuada, para una ingesta de magnesio rápida y/o eficaz, provisión y/o
 65

suplementación.

Un compuesto magnesio-contraión apropiado para administración a un sujeto puede comprender treonato de magnesio, en donde cada catión de magnesio está asociado con dos aniones treonato, como se ilustra en la fórmula proporcionada posteriormente.



Tal composición puede ser profiláctica y/o terapéuticamente adecuada o beneficiosa. El treonato es un producto metabólico natural de vitamina C o ácido ascórbico que puede estar asociado con no toxicidad en animales (Thomas *et al.*, Food Chem. 17, 79-83 (1985)) y beneficio biológico, total como la promoción de absorción de vitamina C, en animales (Verlangieri *et al.*, Life Sci. 48,2275-2281 (1991)).

El treonato de magnesio puede estar asociado con una biodisponibilidad de magnesio adecuada en relación con un sujeto. Como tal, una composición de magnesio-contraión apropiada para la administración a un sujeto puede comprender treonato de magnesio y, opcionalmente, un agente potenciador. A modo de ejemplo, cuando las ratas se alimentaron con una composición relativamente diluida que comprende treonato de magnesio y agua, a una dosis relativamente baja, la composición se asoció con una tasa de absorción de magnesio adecuada, como se representa gráficamente en la Figura 5 y se describe en el Ejemplo 6. Como se muestra, la tasa de absorción de magnesio de esta composición fue similar a la asociada con una composición probada de manera similar que comprende cloruro de magnesio y agua, a una dosis relativamente baja, como se representa gráficamente en la Figura 5 y se describe en el Ejemplo 6. Cuando las ratas se alimentaron con una composición que comprende treonato de magnesio y agua, a una dosis mayor, la composición todavía estaba asociada con una tasa de absorción adecuada, como se representa gráficamente en la Figura 5 y se describe en el Ejemplo 6. Como se muestra, la tasa de absorción de magnesio de esta composición fue significativamente mayor que la asociada con una composición probada de manera similar que comprende cloruro de magnesio y agua, a una dosis mayor, como se representa gráficamente en la Figura 5 y se describe en el Ejemplo 6. Por tanto, una composición que comprende treonato de magnesio puede estar asociada con una capacidad de carga de magnesio adecuada y puede ser adecuada para una ingesta de magnesio rápida y/o eficaz, provisión y/o suplementación.

El treonato de magnesio puede ser más adecuado o deseable para administración oral a un sujeto que algunos otros compuestos magnesio-contraión, tales como diversos compuestos de magnesio inorgánicos y diversos quelatos de magnesio. La administración oral de diversos compuestos de magnesio inorgánicos, tales como cloruro de magnesio y sulfato de magnesio, por ejemplo, a dosis altas, puede contribuir o provocar diarrea, un efecto laxante, y/o similares. En vista del efecto laxante del sulfato de magnesio en el sistema digestivo, el sulfato de magnesio se puede administrar mediante inyección intravenosa con fines no laxantes para evitar por completo el sistema digestivo. Además, la administración oral de varios quelatos de magnesio, tales como diglicinato de magnesio, puede complicarse por problemas de alcalinidad y/o palatabilidad. Un quelato de magnesio puede comprender un ion de magnesio asociado con una molécula de aminoácido o dos moléculas de aminoácido y puede estar asociado con una biodisponibilidad relativamente alta. Un quelato de magnesio puede ser altamente alcalino a un pH de 10 o más cuando se disuelve en agua. Un quelato de magnesio puede estar asociado con un olor o sabor similar al del pescado podrido, reflejando quizá que los grupos amina de los mismos están relativamente libres en lugar de unidos de manera estable en relación con el magnesio. En vista de la alcalinidad, problemas sensoriales y/o de palatabilidad que pueden estar asociados con un quelato de magnesio, tales compuestos pueden no ser los más adecuados para la ingesta de magnesio, provisión y/o suplementación a través de un vehículo consumible o administración oral.

El treonato de magnesio no presenta los desafíos que pueden estar asociados con varios compuestos de magnesio inorgánicos y varios quelatos de magnesio. Se ha demostrado que una composición que comprende treonato de magnesio tiene una capacidad de carga de magnesio más adecuada que una composición que comprende cloruro de magnesio, como se describe en relación con la Figura 5 y el Ejemplo 6. En resumen, diez ratas macho adultas se alimentaron con una solución de treonato de magnesio que tenía una concentración de treonato de magnesio de 48 mM durante un período de tres meses, para una dosis media de magnesio de 40 mg/kg de peso corporal/día, no mostraron signos de diarrea. Además, cuando las ratas se expusieron a una dieta que incluía una composición de magnesio-contraión de treonato de magnesio en agua, su concentración sérica de magnesio fue mayor que la asociada con las ratas que estuvieron expuestas a una dieta que incluyó cualquiera de las otras dos composiciones de magnesio-contraión, o una dieta que incluyó agua desionizada, como se representa gráficamente en la Figura 6 y se describe en el Ejemplo 7. Un compuesto magnesio-contraión suficiente para producir una concentración relativamente alta de magnesio en sangre (por ejemplo, treonato de magnesio) puede ser útil en cualquiera de una variedad de aplicaciones, tales como una aplicación terapéutica, por ejemplo.

El treonato de magnesio puede ser adecuado para una ingesta de magnesio relativamente rápida, provisión, y/o suplementación, según sea adecuado o beneficioso para cualquiera de una variedad de aplicaciones, tales como una

aplicación nutricional o profiláctica, y/o una aplicación terapéutica. El treonato de magnesio puede ser un vehículo adecuado o beneficioso para ingesta de magnesio, aplicaciones de provisión y/o aplicaciones, tal como cualquiera que se pueda lograr a través de un vehículo dietético o un vehículo consumible, total como un alimento enriquecido con magnesio y/o una bebida enriquecida con magnesio, por ejemplo.

5 Un compuesto magnesio-contraión apropiado para la administración a un sujeto puede ser útil en aplicaciones nutricionales y/o aplicaciones terapéuticas. Una aplicación nutricional puede referirse a una aplicación adecuada para sortear y/o prevenir patologías y/o enfermedades asociadas con déficit de magnesio y/o sujetas a tratamiento con magnesio, tal como AD, MCI y/o diabetes. Una aplicación nutricional puede referirse a una aplicación adecuada para mantener y/o mejorar la función fisiológica, total como función fisiológica en un estado considerado normal. Un nivel de función cognitiva, tal como aprendizaje o función de memoria, por ejemplo, de un ser humano sano se puede mantener y/o mejorar administrando una composición adecuada de magnesio-contraión. Una aplicación terapéutica incluye, aunque sin limitación, tratar patologías y/o enfermedades asociadas con déficit de magnesio y/o sujetas a tratamiento con magnesio, tal como AD, MCI, ALS, enfermedad de Parkinson, diabetes y/o hipertensión.

15 Un compuesto magnesio-contraión, tal como treonato de magnesio, y/o una composición que comprende uno o más compuestos magnesio-contraión, puede ser suficiente para al menos mantener y/o mejorar la función cognitiva. En tal composición, una cantidad de magnesio, o una cantidad eficaz del mismo, asociada con al menos un compuesto magnesio-contraión puede ser suficiente para cualquier función adecuada descrita en este documento. Por ejemplo, una concentración de magnesio elemental asociada con al menos un contraión de dicha composición en forma líquida (por ejemplo, una solución acuosa) puede ser de aproximadamente 5 mg/l a aproximadamente 12 g/l, tal como de aproximadamente 50 mg/la aproximadamente 12 g/l, por ejemplo.

20 Un compuesto magnesio-contraión, tal como treonato de magnesio y/o una composición que comprende uno o más contraiónes, puede ser suficiente para tratar MCI, AD, y/o cualquier otra enfermedad o enfermedad adecuada. En tal composición, una cantidad de magnesio, o una cantidad eficaz del mismo, asociada con al menos un componente magnesio-contraión puede ser suficiente para cualquier función adecuada descrita en este documento. Por ejemplo, una concentración de magnesio elemental asociada con al menos un contraión de dicha composición en forma líquida (por ejemplo, una solución acuosa) puede ser de aproximadamente 5 mg/l a aproximadamente 12 g/l, tal como de aproximadamente 50 mg/la aproximadamente 12 g/l, por ejemplo.

25 Un sujeto afectado con AD puede tener problemas para realizar una tarea, tal como hablar, comprender, escribir, leer, asearse, beber, o comer, por ejemplo, ya sea con o sin ayuda. Hasta la fecha, AD se ha considerado una enfermedad incurable que generalmente empeora con el tiempo. Varios medicamentos que se han utilizado para tratar AD se han diseñado para retrasar su progresión. Algunos de estos fármacos se han asociado con varios efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser significativos o graves. Un sujeto afectado por MCI puede experimentar olvidos que pueden afectar a la vida diaria. Hasta la fecha, no hay tratamiento disponible específicamente para MCI, que puede progresar a AD. Varios medicamentos que se han usado para tratar AD pueden no ser adecuados para tratar la enfermedad leve, MCI, en vista de los efectos secundarios asociados. Un compuesto magnesio-contraión, tal como treonato de magnesio, por ejemplo, y/o composición que comprende uno o más compuestos magnesio-contraión, puede ser suficiente para cualquier fin adecuado descrito en este documento, tal como tratar AD y/o MCI y/o mejorar un síntoma asociado con los mismos, por ejemplo, sin dar lugar a un efecto secundario no deseado de importancia.

35 En algunos casos, los compuestos magnesio-contraión de la presente invención pueden administrarse a un sujeto para abordar la función cognitiva, ya sea nutricional, profiláctica o terapéuticamente, de cualquier manera adecuada. Como se representa gráficamente en la Figura 7 y se describe en el Ejemplo 8, se demostró que los ratones afectados por AD alimentados con una dieta enriquecida con magnesio durante más de un mes mejoraron la memoria espacial a corto plazo y la capacidad de aprendizaje, en relación con los ratones afectados por AD alimentados con una dieta normal.

40 Un compuesto magnesio-contraión descrito en este documento puede administrarse a un sujeto, afectado o no por deterioro cognitivo, deficiencia y/o impedimento, para abordar la función cognitiva, ya sea nutricional, profiláctica o terapéuticamente, de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, tales compuestos pueden administrarse a un sujeto relativamente joven y/o sano. Un compuesto magnesio-contraión descrito en este documento puede administrarse a un sujeto para lograr su fin, tal como abordar la función cognitiva de cualquier manera adecuada, en un período relativamente corto. Como se representa gráficamente en la Figura 8 y se describe en el Ejemplo 9, ratas jóvenes, ninguna de las cuales se había asociado con deterioro cognitivo, deficiencia y/o impedimento, alimentadas con una dieta enriquecida con magnesio, se mostró que mejoraron notablemente con el tiempo en términos de mejora de la memoria de trabajo espacial y aprendizaje. En cambio, se demostró generalmente que tales ratas alimentadas con una dieta normal no mejoraron de esta manera con el tiempo. Además, las ratas que mostraron una mejora notable lo hicieron durante un período de menos de dos semanas.

45 Se contempla que un compuesto magnesio-contraión descrito en este documento se puede administrar a un sujeto humano con un efecto adecuado o beneficioso, tal como efecto nutricional, profiláctico y/o terapéutico, por ejemplo, como puede ser útil para abordar función cognitiva, por ejemplo, de cualquier manera adecuada. En algunos casos, se puede administrar un compuesto magnesio-contraión de la presente invención a un sujeto humano susceptible a,

o afectado por, MCI y/o AD con efecto adecuado o beneficioso. En otros casos, un compuesto magnesio-contraión, o una composición que contiene dicho compuesto, puede administrarse a un sujeto humano para una variedad de fines útiles, tales como mantenimiento, potenciación, y/o mejora de función cognitiva, aprendizaje, memoria, estado anímico, ansiedad, depresión, migraña, y/u otras afecciones. Como la composición de magnesio-contraión comprende un mineral endógeno, magnesio, y posiblemente otros ingredientes naturales, tal como un agente potenciador descrito en este documento, por ejemplo, en la mayoría de los casos, la administración de los compuestos magnesio-contraión de la presente invención puede ser segura a largo plazo. En otros casos más, la administración de dicho compuesto o composición de magnesio-contraión ocurre durante un período a largo plazo. Por ejemplo, puede administrarse a un sujeto el compuesto y/o composiciones de la presente invención durante semanas, meses, años, y/o de por vida. Dicha administración a largo plazo puede usarse para prevenir o tratar una afección, tal como MCI, o puede ser útil para prevenir la progresión de una afección (por ejemplo, prevenir la progresión de una afección, tal como MCI, a otra afección, tal como AD). Estos ejemplos no son ejemplos limitantes, ya que la administración a largo plazo de los compuestos magnesio-contraión de la presente invención puede usarse para múltiples fines como se describe en este documento y como reconocerá un experto en la materia.

Una composición magnesio-contraión descrita en este documento puede comprender uno o más de otros componentes adecuados, tales como una composición farmacéutica adecuada o fármaco asociado con el tratamiento de MCI, AD, diabetes, ADHD, ALS, enfermedad de Parkinson, ALS y/o hipertensión, por ejemplo. El magnesio, particularmente en la forma de un compuesto magnesio-contraión de la presente invención (por ejemplo, treonato de magnesio) puede ser eficaz en el tratamiento de hipertensión. Un sujeto afectado por MCI, AD y/o diabetes pueden tener una deficiencia de magnesio, que puede abordarse mediante un fármaco de composición farmacéutica utilizado para tratar la afección. Se contempla que el magnesio y tal composición farmacéutica o fármaco en una composición magnesio-contraión descrita en este documento puedan funcionar sinérgicamente de una manera adecuada, tales como una forma biológicamente beneficiosa y/o terapéuticamente eficaz. Ejemplos no limitantes de una composición farmacéutica o fármaco asociado con el tratamiento de AD incluyen inhibidores de acetilcolina esterasa, (por ejemplo, donepezilo, rivastagmina, o galantamina) y bloqueadores de canales NMDA, tal como memantina. Un experto en la materia reconocerá que estos productos farmacéuticos se dan simplemente a modo de ejemplo y no delimitan el alcance de los productos farmacéuticos que se pueden usar en combinación con los compuestos magnesio-contraión de la presente invención.

Se puede administrar un compuesto magnesio-contraión apropiado para administración a un sujeto de cualquier manera adecuada. Dicha administración puede ser oral y/o cualquier otra administración adecuada, tal como transdérmica, intramuscular, vaginal, rectal, subdérmica. Componentes de una composición magnesio-contraión, tales como al menos un compuesto magnesio-contraión y al menos un agente para mejorar la biodisponibilidad de magnesio pueden administrarse simultáneamente a un sujeto, tal como en cualquier forma de administración concurrente descrita en este documento y/o en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US 2006/0089335 A1.

Se puede proporcionar un compuesto magnesio-contraión apropiado para administración a un sujeto en cualquier forma adecuada, tal como una forma líquida, una forma de gel, una forma semilíquida (por ejemplo, un líquido, tal como un líquido viscoso, que contiene algún sólido), una forma semisólida (un sólido que contiene algún líquido) y/o una forma sólida, por ejemplo. Meramente a modo de ejemplo, una forma de comprimido, una forma de cápsula, una forma de alimento, una forma masticable, una forma no masticable, una forma de liberación lenta o sostenida, una forma de liberación no lenta o no sostenida y/o similar, puede emplearse. Los comprimidos de liberación gradual se conocen en la técnica. Ejemplos de tales comprimidos se exponen en la patente de Estados Unidos n.º 3.456.049. Dicha composición puede comprender un agente o agentes adicionales, activos o pasivos. Ejemplos de tal agente incluyen un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un agente de relleno, un agente aglutinante, un agente lubricante, un excipiente, un conservante, un agente de fabricación, y/o similares, meramente a modo de ejemplo, en cualquier forma adecuada. Una forma de liberación lenta o sostenida puede retrasar la disgregación y/o absorción de la composición y/o uno o más componentes de la misma durante un período, tal como un período relativamente largo, por ejemplo. Una forma de alimento puede tomar la forma de una barra de comida, un producto de cereal, un producto de panadería, un producto lácteo, y/o similares, por ejemplo. Una forma de producto de panadería puede tomar la forma de un producto de tipo pan, como un bagel o pan en sí, por ejemplo, un rosco, un panecillo y/o similar, meramente a modo de ejemplo. Se puede proporcionar un componente de una composición magnesio-contraión en una forma que no sea la de otro componente de la composición magnesio-contraión. Por ejemplo, se puede proporcionar al menos un compuesto magnesio-contraión en forma sólida, tal como alimento sólido o cereal que se toma con un agente potenciador en forma líquida, tal como una sustancia dietética líquida. Dicha administración de composiciones de magnesio-contraión en múltiples formas, puede ocurrir simultáneamente (por ejemplo, ingerir un comprimido de treonato de magnesio con leche enriquecida con treonato de magnesio), o en diferentes momentos.

En algunos casos, una composición de magnesio-contraión en forma de píldora, comprimido, cápsula, o dispositivo similar, puede comprender de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 200 mg de magnesio elemental. En otros casos, una composición magnesio-contraión puede contener de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de magnesio elemental asociado con al menos un compuesto magnesio-contraión. En otros casos más, una composición magnesio-contraión en forma de una porción de comida, o como una porción dietética, puede comprender de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1 g o incluso 1,5 g de magnesio elemental. En otros casos más, una

composición magnesio-contraión en forma de una porción de comida, o como una porción dietética, puede comprender de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg de magnesio elemental.

5 Se puede proporcionar una composición magnesio-contraión apropiada para la administración a un sujeto en forma líquida, tal como una adecuada para administración oral, administración parenteral y/u otras vías apropiadas. Dicha composición puede comprender cualquier agente o agentes adicionales adecuados, activos o pasivos. Ejemplos de tales agentes incluyen agua, un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un agente de textura, un agente estabilizante, un conservante, un agente de fabricación, y/o similares, en cualquier forma adecuada. Un componente que puede afectar negativamente la biodisponibilidad de magnesio, tal como un fosfato o un polifosfato, por ejemplo, puede evitarse. Una composición magnesio-contraión en forma líquida puede comprender de 10 aproximadamente 5 mg/l a aproximadamente 12 g/l, tal como de aproximadamente 50 mg/l a aproximadamente 12 g/l, por ejemplo, de magnesio elemental asociado con la composición de magnesio-contraión. Una cantidad de aproximadamente 50 mg/l a aproximadamente 3 g/l, tal como de aproximadamente 100 mg/l a aproximadamente 1,5 g/l, por ejemplo, de magnesio elemental asociado con el magnesio-contraión puede ser adecuada para aplicación profiláctica y/o aplicación nutricional. Una cantidad de aproximadamente 300 mg/l a aproximadamente 12 g/l, tal como 15 de aproximadamente 500 mg/l a aproximadamente 3,5 g/l, por ejemplo, de magnesio elemental asociada con el magnesio-contraión puede ser adecuada para la aplicación terapéutica.

20 Se puede usar una composición de magnesio-contraión en forma líquida de cualquier manera adecuada. En algunos casos, la composición magnesio-contraión puede usarse como bebida, como bebida basada en leche, una bebida deportiva, una bebida de zumo de frutas, una bebida alcohólica, y/o similares. En otros casos, la composición magnesio-contraión en forma líquida contiene múltiples compuestos magnesio-contraión. En tales casos, el porcentaje en peso de cada compuesto magnesio-contraión puede variar en relación con el otro. En otros casos más, la 25 composición de magnesio-contraión en forma líquida puede tomar la forma de un producto enriquecido con magnesio que comprende agua, treonato de magnesio y, opcionalmente, al menos un agente suficiente para conferir una propiedad adecuada al producto. En otro caso más, se puede formular una composición magnesio-contraión en forma líquida a partir de una mezcla seca, total como una mezcla seca de bebidas o una enriquecida con magnesio, polvo que comprende leche. Una mezcla seca puede ser adecuada en términos de transporte, almacenamiento y/o vida útil. 30 La composición puede formularse a partir de la mezcla seca de cualquier manera adecuada, tal como mediante adición de un líquido adecuado (por ejemplo, agua, leche, zumo de fruta, alcohol, etc.).

Ejemplos relacionados con los compuestos magnesio-contraión y las composiciones de magnesio-contraión, y la preparación, prueba y/o uso de los mismos, se proporcionan posteriormente.

35 **USO COMO SUPLEMENTO DIETÉTICO**

También se describe un suplemento dietético de magnesio. En algunos casos, el suplemento de magnesio contiene uno o más compuestos magnesio-contraión de la presente invención y puede contener opcionalmente otros 40 ingredientes generalmente reconocidos como seguros para el uso de aditivos alimentarios, incluyendo, aunque sin limitación, conservantes (por ejemplo, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado), emulgentes de calidad alimentaria (por ejemplo, lecitina, ésteres de propilenglicol) y vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aglutinantes, cargas, lubricantes, adyuvantes de disolución).

45 En un caso, la composición de suplemento de magnesio-contraión de la presente invención se prepara combinando treonato de magnesio u otros compuestos de magnesio de la invención, así como cualquier componente opcional, en las cantidades relativas deseadas y mezclando los componentes según métodos conocidos para producir una mezcla sustancialmente homogénea.

50 En otro caso, la composición magnesio-contraión también puede contener otros materiales activos nutricionales incluyendo, sin limitación, materiales que contienen calcio tales como carbonato de calcio, ésteres de estanol, ácido hidroxicátrico, vitaminas, minerales, hierbas, especias y mezclas de los mismos. Ejemplos de vitaminas que están disponibles como ingredientes adicionales incluyen, aunque sin limitación, vitamina A (retinol), vitamina D (colecalciferol), grupo de vitaminas E (alfa-tocoferol y otros tocoferoles), grupo de vitaminas K (filoquinonas y menaquinonas), tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), niacina, grupo de vitaminas B₆, ácido fólico, vitamina B₁₂ (cobalaminas), biotina, vitamina C (ácido ascórbico), y sus mezclas. La cantidad de vitamina o vitaminas presentes 55 en el producto final depende de la vitamina particular. Ejemplos de minerales que están disponibles como ingredientes adicionales incluyen, aunque sin limitación, calcio, magnesio, fósforo, hierro, cinc, yodo, selenio, potasio, cobre, manganeso, molibdeno, y sus mezclas. Como el caso con las vitaminas, la cantidad de mineral o minerales presentes en el producto final depende del mineral en particular. Para un experto en la materia, será evidente que la presente lista de componentes nutricionales adicionales se proporciona solo a modo de ejemplo, y no pretende ser limitante. 60

El treonato de magnesio es una forma altamente biodisponible de una composición de magnesio-contraión. Sin embargo, la accesibilidad *in vivo* de este treonato de magnesio se puede proporcionar de múltiples maneras. En algunos casos, un sujeto ingiere treonato de magnesio. En otros casos, el magnesio se puede tomar con otros 65 suplementos que resultan en una reconstitución *in vivo* de la composición de magnesio-contraión. Sin quedar ligados a teoría alguna, el treonato puede funcionar para promover la captación celular de magnesio en cualquier forma y

también puede mejorar el suministro al cerebro y al sistema nervioso central. Por tanto, en algunos casos, el magnesio puede administrarse sin complejar con treonato y se proporciona treonato al mismo sujeto para mejorar la absorción. Por ejemplo, se pueden tomar gluconato de magnesio y treonato de potasio esencialmente de forma simultánea para dar como resultado una reconstitución *in vivo* de treonato de magnesio y/o mejorar la absorción de magnesio y/o suministro de magnesio al cerebro. En otro ejemplo, ciertos contraíones pueden ser productos metabólicos de otras sustancias. Por ejemplo, la vitamina C se metaboliza en el ion treonato en seres humanos; por tanto, la ingestión de magnesio en una forma que puede absorberse por el cuerpo y la vitamina C puede resultar en la reconstitución de treonato de magnesio en el cuerpo. Otro ejemplo de una sustancia que se metaboliza a treonato en humanos es ascorbato. Por tanto, en algunos casos de la presente invención, se puede proporcionar ascorbato de magnesio a un sujeto y esta sustancia se metabolizaría a magnesio y treonato *in vivo*. Un experto en la materia reconocerá que estos ejemplos se proporcionan solo a modo de ilustración y que otras combinaciones de compuestos de magnesio y compuestos secundarios pueden dar como resultado la reconstitución *in vivo* de una composición de magnesio-contraíón.

En otro caso más, el presente suplemento dietético o composiciones alimenticias se formulan para tener un sabor adecuado y deseable, textura y viscosidad para consumo. Puede usarse cualquier vehículo alimenticio adecuado en las presentes composiciones alimenticias. Los vehículos alimenticios de la presente invención incluyen prácticamente cualquier producto alimenticio. Ejemplos de tales vehículos alimenticios incluyen, pero sin limitación barras de comida (barras de granola, barras de proteína, barras de caramelo, etc.), productos de cereales (avena, cereales de desayuno, granola, etc.), productos de panadería (pan, rosquillas, galletas saladas, bagels, pastas, bizcochos, etc.), bebidas (bebidas basadas en leche, bebidas deportivas, zumos de frutas, bebidas alcohólicas, aguas embotelladas), pastas, granos (arroz, maíz, avena, centeno, trigo, harina, etc.), productos de huevo, aperitivos (dulces, virutas, chicle, chocolate, etc.), carnes, frutas, y verduras.

En un caso, los vehículos alimenticios empleados en este documento pueden enmascarar el sabor indeseable (por ejemplo, amargo), si está presente en uno o más de los compuestos magnesio-contraíón objeto. Cuando se desee, la composición alimenticia presentada en este documento exhibe texturas y aromas más deseables que los de los compuestos magnesio-contraíón.

Por ejemplo, pueden usarse vehículos alimenticios líquidos según la invención para obtener las presentes composiciones alimenticias en forma de bebidas, tales como zumos suplementados, cafés, té, y similares. En otros casos, pueden usarse vehículos alimenticios sólidos según la invención para obtener las presentes composiciones alimenticias en forma de sustitutos de comidas, tales como aperitivos suplementados, pasta, panes, y similares. En otros casos más, pueden usarse vehículos alimenticios semisólidos según la invención para obtener las presentes composiciones alimenticias en forma de gomas, caramelos masticables o aperitivos, y similares.

En otro caso, la composición de suplemento de la presente invención se puede administrar en cualquier forma de dosificación oral, incluyendo formas de dosificación líquidas (por ejemplo, una suspensión o suspensión) y formas de dosificación sólidas orales (por ejemplo, un comprimido o polvo a granel). Como se usa en este documento, el término "comprimido" se refiere generalmente a comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina blanda, y grageas.

Los comprimidos se fabrican por métodos conocidos en la técnica y pueden comprender además aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de flujo, agentes de fusión que se conocen en la técnica. La forma de dosificación sólida oral puede, opcionalmente, tener un revestimiento de película para proteger los componentes de la composición de suplemento magnesio-contraíón de uno o más de humedad, oxígeno y luz o para enmascarar cualquier sabor o apariencia indeseable. Agentes de revestimiento adecuados incluyen, por ejemplo, celulosa, hidroxipropilmetil celulosa. Cuando se desee, los comprimidos pueden formularse en formato de liberación sostenida. Los métodos para hacer comprimidos de liberación sostenida se conocen en la técnica, por ejemplo, véanse los documentos US2006051416 y US20070065512, los cuales se incorporan en este documento por referencia.

En otros casos más, se añaden a los alimentos los compuestos magnesio-contraíón de la presente invención. Dichos alimentos pueden ser naturalmente altos o bajos en magnesio. Ejemplos de alimentos que son ricos en magnesio incluyen, pero no se limitan a refrescos (por ejemplo, cola, Gaterade, café), leche, copos de salvado, avena, trigo triturado, pan integral de trigo, zumos de frutas y/o vegetales, y patatas. Otros productos alimenticios son fácilmente evidentes y se han descrito múltiples ejemplos. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 6.790.462, 6.261.589, y las solicitudes de patente de Estados Unidos 10/725.609 y 11/602.126.

60 USO COMO PRODUCTO FARMACÉUTICO

En este documento se describe una composición farmacéutica, típicamente para administración a una persona que necesita niveles terapéuticos de magnesio. Se conocen diversos sistemas de suministro y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, etc. Los métodos de suministro incluyen, entre otros, vías intraarterial, intramuscular, intravenosa, intranasal y oral. En un caso específico, puede ser deseable administrar las composiciones farmacéuticas de la

invención localmente en la zona que necesite tratamiento; esto se puede lograr mediante, por ejemplo, y no a modo de limitación, parches transdérmicos, por infusión local durante una cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter (con o sin una bomba conectada), o baño en una solución de magnesio. En algunos casos, los agentes se suministran a los sistemas nerviosos de un sujeto, preferentemente el sistema nervioso central.

5 En algunos casos, la administración de las composiciones de magnesio-contraión se puede efectuar en una dosis, de forma continua o intermitente durante el curso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y dosificaciones de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, el fin de la terapia, la célula o tejido diana que se está tratando y el sujeto que se
10 está tratando. Las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el tratamiento médico.

Para administración oral, Las composiciones de la invención descritas en este documento pueden formularse opcionalmente mezclando composiciones que contienen magnesio con vehículos fisiológicamente o farmacéuticamente aceptables que se conocen bien en la técnica. Dichas formas de dosificación oral pueden
15 formularse como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipófilas e hidrófilas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un individuo o un paciente que se trata.

En un caso, la composición que contiene magnesio está contenida en cápsulas. Cápsulas adecuadas para administración oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. Opcionalmente, la composición descrita para uso oral puede obtenerse mezclando la composición que contiene magnesio con un excipiente sólido,
20 moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Son excipientes adecuados, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea,
30 pueden añadirse agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos
35 de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos. Para la administración bucal, las composiciones de la invención pueden adoptar la forma de comprimidos o grageas formulados de manera convencional. Para administración por inhalación, las composiciones de la presente invención pueden administrarse en forma de presentación en aerosol a partir de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano,
40 dióxido de carbono u otro gas adecuado, o inhaladores de polvo seco sin propelente. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

45 La preparación de composiciones farmacéuticas de esta invención se realiza según procedimientos generalmente aceptados para la preparación de preparaciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (1990), E.W. Martin ed., Mack Publishing Co., PA. Dependiendo del uso previsto y el modo de administración, puede ser deseable procesar el compuesto magnesio-contraión adicionalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas. El procesamiento apropiado puede incluir la mezcla con componentes apropiados no
50 tóxicos y que no interfieran, esterilizar, dividir en unidades de dosis, y encerrar en un dispositivo de suministro.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral, intranasal o tópica se pueden suministrar en formas sólidas, semisólidas o líquidas, incluyendo comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, y suspensiones. Las composiciones para inyección pueden suministrarse como soluciones líquidas o suspensiones, como emulsiones, o
55 como formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de inyección. Para la administración a través del tracto respiratorio, una composición preferente es aquella que proporciona un sólido, polvo o aerosol cuando se usa con un dispositivo de aerosol apropiado.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente aceptables pueden, por ejemplo, prepararse disolviendo o dispersando un polipéptido realizado en este documento en un excipiente líquido, tal como agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, o etanol. La composición también puede contener otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes, vehículos, y sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, y
60 agentes tamponadores de pH.

65 En algunos casos, la suplementación con magnesio se proporciona para lograr un estado óptimo de magnesio corporal al suplementar la dieta de una persona con una composición de magnesio de la presente invención. Como se describe

en este documento, hay un intervalo deseado de magnesio corporal, por debajo de cual y por encima de cual, se producen efectos perjudiciales. Por ejemplo, si el magnesio corporal es demasiado bajo, entonces puede resultar función cognitiva; sin embargo, una dieta demasiado alta en magnesio puede provocar diarrea. Un enfoque formulado para determinar la dosis óptima de magnesio se detalla más completamente en los ejemplos proporcionados. En algunos casos, el uso de las fórmulas descritas en los ejemplos posteriores (y otros métodos similares), permitirá que un sujeto mantenga un régimen de dosificación que permita una concentración fisiológica lo más alta posible, sin encontrar efectos perjudiciales. Un estado de magnesio corporal deseado puede definirse y/o determinarse de varias maneras, incluyendo, pero sin limitación concentración de magnesio en sangre, concentración de magnesio en LCR, concentración de magnesio en tejidos, concentración de magnesio intracelular y concentración de magnesio en eritrocitos. El estado de magnesio corporal deseado puede ser aplicable para la salud general, así como para aplicaciones terapéuticas específicas descritas en este documento (por ejemplo, deterioro cognitivo leve, AD, depresión, osteoporosis, diabetes, etc.). Se entenderá que para el tratamiento de diferentes afecciones, el estado óptimo de magnesio corporal puede ser diferente para lograr los efectos deseados. Por ejemplo, a modo de ejemplo solamente, puede ser necesario proporcionar a una persona una dosis de magnesio que aumente la concentración de magnesio corporal en 10 % para tratar el deterioro cognitivo, pero una dosis que aumentará la concentración de magnesio corporal en 15 % para tratar diabetes y/o función cardiovascular. En otras palabras, las composiciones descritas en este documento pueden utilizarse para los métodos descritos en este documento para lograr concentraciones terapéuticamente eficaces de magnesio corporal.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en formas de liberación lenta o de liberación sostenida, mediante lo que se proporciona un nivel relativamente constante del compuesto activo durante un período prolongado. En algunos casos, una composición de magnesio-contraión y/u otros agentes terapéuticos pueden administrarse conjuntamente o por separado usando una forma de dosificación de liberación controlada. Puede considerarse que la liberación controlada dentro del alcance de esta invención significa cualquiera de varias formas de dosificación de liberación prolongada. Se describen formas de dosificación de liberación prolongada en Heaton *et al.* Solicitud de Patente de en Estados Unidos n.º US2005/0129762 A1 y Edgren *et al.* Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2007/0128279 A1, que se incorporan en este documento por referencia. Las formulaciones de liberación prolongada se conocen en la técnica y se describen en Sawada *et al.* Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 2006/0292221 A1, que se incorpora en este documento por referencia. Los siguientes términos pueden considerarse sustancialmente equivalentes a liberación controlada para los fines de la presente invención: liberación continua, liberación controlada, liberación retardada, liberación prolongada, liberación gradual, lanzamiento a largo plazo, liberación programada, liberación prolongada, liberación proporcional, liberación prolongada, repositorio, retardar, liberación lenta, liberación espaciada, liberación sostenida, capa de tiempo, liberación temporizada, acción retardada, acción extendida, acción en capas de tiempo, acción larga, acción prolongada, acción repetida, actuación ralentizada, acción sostenida, medicamentos de acción sostenida y liberación prolongada. Pueden encontrarse más discusiones sobre estos términos en Lesczek Krowczynski, *Extended-Release Dosage Forms*, 1987 (CRC Press, Inc.). Las diversas tecnologías de liberación controlada cubren un espectro muy amplio de formas de dosificación de fármacos. Las tecnologías de liberación controlada incluyen, aunque sin limitación, sistemas físicos y sistemas químicos.

USO COMO EXCIPIENTE

Los excipientes de la presente invención comprenden treonato de magnesio, con o sin agentes de aumento. El compuesto magnesio-contraión objeto, por ejemplo, treonato de magnesio puede funcionar como excipiente farmacéuticamente aceptable. De hecho, la compresión de treonato de magnesio puro produce comprimidos que conservan su forma, son resistentes a la humedad y tienen una vida útil aceptable.

En algunos casos descritos en este documento, el treonato de magnesio se puede prensar en forma de píldora sin excipiente. En otros casos, el treonato de magnesio puede combinarse con un lubricante farmacéuticamente aceptable, tal como estearato de magnesio. En otros casos más, el treonato de magnesio se puede combinar con otros ingredientes que afectan las funciones cognitivas y/o la salud general (por ejemplo, vitaminas D y E). En otros casos más, una píldora, comprimido, gragea, pastilla u otra forma farmacéutica aceptable puede contener treonato de magnesio como excipiente y combinarse con otro agente de elección, incluyendo, pero sin limitación fármacos utilizados para tratar AD (por ejemplo, inhibidores de colinesterasa - Aricept, Exelon, Razadina; reguladores de glutamato - memantina). Un experto en la materia reconocerá que cualquier número de otros productos farmacéuticos, nutracéuticos, suplementos y otros componentes pueden añadirse a las formas de dosificación descritas en este documento donde se usa treonato de magnesio como excipiente.

La fabricación de comprimidos de compresión directa es preferente para muchos productos en la industria farmacéutica. Es un proceso simple que implica equipos menos extensos, tiempo de operación y coste. La celulosa microcristalina es un ejemplo de excipiente para el procesamiento de compresión directa. La celulosa microcristalina tiene una compactabilidad inherentemente alta debido a su deformación plástica y su recuperación elástica limitada. La celulosa microcristalina generalmente proporciona una buena dispersión del fármaco, incluso se ordena mezclar con algunos fármacos y calidades particulares de celulosa microcristalina. Sin embargo, las propiedades de flujo del material son relativamente malas para la mayoría de las calidades de celulosa microcristalina. Puede producirse un flujo intermitente y no uniforme a medida que la formulación se mueve desde la tolva al troquel en una prensa de

comprimidos. Este flujo no uniforme puede conducir a variaciones en el contenido del fármaco en la forma de dosificación en comprimidos acabada.

5 En algunos casos, se utilizará un proceso de granulación húmeda. La popularidad del proceso de granulación húmeda en comparación con el proceso de compresión directa se basa en al menos tres ventajas potenciales. Primero, la granulación húmeda puede proporcionar el material a compactar con una naturaleza más hidrófila, para mejorar la humectación, características de disgregación y disolución de algunos medicamentos o ingredientes hidrófobos. Segundo, la uniformidad del contenido y resistencia a la segregación del fármaco se pueden mejorar utilizando una etapa de granulación para bloquear los componentes del fármaco y excipiente durante la mezcla. Finalmente, las características micrométricas de los polvos componentes se pueden optimizar antes de la compactación, que a menudo se ayuda mediante la incorporación de un aglutinante polimérico. Normalmente se considera que esta última propiedad imbuída por la granulación húmeda producirá un producto significativamente más compactable y, por tanto, comprimidos más fuertes, más robustos.

15 En este documento se describe el uso de treonato de magnesio como excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Dependiendo de la cantidad y tipo de secado, la concentración de treonato de magnesio en forma de torta húmeda y cualquier agente aumentador presente, las partículas compresibles tendrán diferentes tamaños de partícula, densidades, pH, contenido de humedad, etc. Un experto en la materia entenderá que se puede usar treonato de magnesio en combinación con otros excipientes, incluyendo, aunque sin limitación, lactosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio, dióxido de titanio, ácido esteárico, almidón (maíz), almidón glicolato sódico, povidona, almidón pregelatinizado, croscarmelosa, etilcelulosa, fosfato cálcico (dibásico), talco, sacarosa, estearato de calcio, hidroxipropilmetilcelulosa y goma laca (y esmalte).

25 Ejemplos de agentes terapéuticamente activos para los que se pueden obtener mejores resultados de disgregación incluyen ibuprofeno, aldoril, y gemfebrozil, que son dosis relativamente altas (más de 200 mg/dosis) e insolubles en agua; verapamilo, maxzida, diclofenaco y metrolol, que son fármacos de dosis moderadas (25-200 mg/dosis) y solubles en agua; maproltilina, que es dosis moderada (25-200 mg/dosis) e insoluble en agua; triazolam y minoxidilo, que son dosis relativamente bajas (menos de 25 mg/dosis) y solubles en agua. Estos ejemplos se proporcionan solo con fines de discusión, y están destinados a demostrar el amplio alcance de la aplicabilidad de la invención a una amplia variedad de fármacos. No se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

35 Los tensioactivos que pueden usarse en la presente invención como agente aumentador de la compresibilidad generalmente incluyen todos los tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Los tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, los que contienen carboxilato, sulfonato, e iones sulfato. Los que contienen iones carboxilato a veces se denominan jabones y generalmente se preparan por saponificación de glicéridos de ácidos grasos naturales en soluciones alcalinas. Los cationes más comunes asociados con estos tensioactivos son sodio, potasio, amonio, y trietanolamina. La longitud de cadena de los ácidos grasos varía de 12 a 18. Aunque están disponibles una gran cantidad de sulfatos de alquilo como tensioactivos, un tensioactivo particularmente preferente es laurilsulfato de sodio, que tiene un valor HLB de aproximadamente 40.

45 En la técnica farmacéutica, el laurilsulfato de sodio se ha usado como agente emulgente en cantidades de hasta aproximadamente 0,1 % en peso de la formulación. El laurilsulfato de sodio es una sal soluble en agua, producida como un polvo blanco o crema, cristales o escamas y se usa como agente humectante y detergente. También conocido como dodecilsulfato de sodio, el laurilsulfato de sodio es en realidad una mezcla de alquilsulfatos de sodio que consiste principalmente en laurilsulfato de sodio. El lauril sulfato de sodio también se conoce como sal de sodio de éster de monododecilo de ácido sulfúrico. Además, el laurilsulfato de sodio está fácilmente disponible en fuentes comerciales tales como Sigma o Aldrich tanto en forma sólida como en solución. La solubilidad del laurilsulfato de sodio es de aproximadamente 1 g por 10 ml/agua. Los ácidos grasos de aceite de coco, compuestos principalmente por ácido láurico, se hidrogenan catalíticamente para formar los alcoholes correspondientes. Los alcoholes se esterifican luego con ácido sulfúrico (sulfatado) y la mezcla resultante de alquilbisulfatos (ácidos alquilsulfúricos) se convierte en sales de sodio al reaccionar con álcali en condiciones controladas de pH.

55 Los tensioactivos aniónicos alternativos incluyen sales de docusato tales como la sal de sodio de los mismos. Otros tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, sin limitación, carboxilatos de alquilo, lactilatos de acilo, alquiléter carboxilatos, N-acilsarcosinatos, alquilcarbonatos polivalentes, N-acilglutamatos, ácido graso, condensados de polipéptidos y ésteres de ácido sulfúrico.

60 En otros aspectos de la invención, se incluyen tensioactivos anfóteros (tensioactivos anfipáticos/anfilílicos), no iónicos y/o tensioactivos catiónicos en las composiciones coprocesadas de la invención. Los tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables adecuados tales como, por ejemplo, compuestos de polioxietileno, lecitina, alcoholes etoxilados, ésteres etoxilados, amidas etoxiladas, compuestos de polioxipropileno, alcoholes propoxilados, polímeros en bloque etoxilados/propoxilados, ésteres propoxilados, alcanolamidas, óxidos de amina, ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihídricos, ésteres de etilenglicol, ésteres de dietilenglicol, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerol, ésteres de ácidos grasos de poliglicerol, SPAN (por ejemplo, ésteres de sorbitán), TWEEN (es decir, ésteres de sacarosa), ésteres de glucosa (dextrosa) y simeticona.

Otros tensioactivos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen goma arábica, cloruro de benzalconio, colesterol, cera emulsionante, monoestearato de glicerol, alcoholes de lanolina, lecitina, poloxámero, polioxietileno, y derivados del aceite de ricino. Los expertos en la materia entenderán además que el nombre y/o método de preparación del tensioactivo utilizado en la presente invención no determina la utilidad del producto.

Las moléculas altamente polares también pueden usarse como agente de aumento de la compresibilidad. Dichas moléculas altamente polares incluyen ciertos colorantes, particularmente aquellos que pueden unirse a la superficie de la celulosa mientras crean un ambiente relativamente hidrófobo debido a la presencia de una parte hidrófoba de la molécula (por ejemplo, una cola hidrófoba) que "apunta" lejos de la superficie de la celulosa y desalienta la superficie interacciones de celulosa superficie a superficie hidrófilas, tales como enlace de hidrógeno. Preferentemente, el colorante es el que es farmacéuticamente aceptable para su inclusión en formas de dosificación sólidas.

Ejemplos de colorantes adecuados incluyen Rojo Congo (nombre químico: sal disódica de 3,3'-[[1,1'Bifenil]-4,4'-diilbis(azo)]bis[ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico]; Rojo FD&C n.º 40 (también conocido como "Allura Red") (nombre químico: Sal disódica del 6-hidroxi-5[(ácido 2-metil-4-sulfofenil)azo]-2-naftalenosulfónico); Amarillo FD&C n.º 5 (nombre común: tartrazina) (nombre químico: ácido 5-oxo-1-(p-sulfofenil)-4-[(p-sulfofenil)azo]-2-pirazolin-3-carboxílico, sal trisódica); Amarillo FD&C n.º 6 (nombre común: Sunset Yellow FCF) (nombre químico: Sal disódica de ácido 1-p-sulfofenilazo-2-naftol-6-sulfónico); Ponceau 4R (nombre químico: Trisodio-2-hidroxi-1-(4-sulfonato-1-naftilazo)naftaleno-6,8-disulfonato); Marrón HT (nombre químico: 4,4'-(2,4-dihidroxi-5-hidroximetil-3,3-fenilenbisazo)di(naftaleno-1-sulfonato) disódico); Negro brillante BN (nombre químico: 4-acetamido-5-hidroxi-6-[7-sulfonato-4-(4-sulfonatofenilazo)-1-naftilazo]naftaleno-1,7-disulfonato de tetrasodio); Carmoisina (nombre químico: 4-hidroxi-3-(4-sulfonato-1-naftilazo)naftaleno-1-sulfonato de disodio); Amaranto (nombre químico: 2-hidroxi-1-(4-sulfonato-1-naftilazo)naftaleno-3,6-disulfonato trisódico); y mezclas de los mismos.

Otras moléculas altamente polares que pueden usarse como agente de aumento de la compresibilidad incluyen agentes activos adicionales opcionales. Por ejemplo, los expertos en la materia conocen bien que ciertas clases de productos farmacéuticos, tales como fármacos antipsicóticos, son de naturaleza altamente polar y pueden utilizarse como un agente de aumento de la compresibilidad según esta invención.

El intervalo de concentración utilizable para el tensioactivo seleccionado depende en parte no solo de su peso molecular sino también de su grado de formación de espuma, particularmente cuando está presente en suspensiones agitadas que se secarán por pulverización para formar las partículas deseadas. Por tanto, en los aspectos de la invención donde los tensioactivos distintos del laurilsulfato de sodio se procesan conjuntamente con el treonato de magnesio, debe entenderse que el tensioactivo estará presente en una cantidad que aumenta la compresibilidad del treonato de magnesio y, sin embargo, no tiene un grado de formación de espuma que inhiba sustancialmente el secado por pulverización.

En un caso que utiliza un proceso de secado por pulverización, una dispersión acuosa de treonato de magnesio y un agente aumentador de compresibilidad (por ejemplo, un tensioactivo o dióxido de silicio) se juntan con un volumen suficiente de aire caliente para producir evaporación y secado de gotas líquidas. La suspensión altamente dispersa es bombeable y capaz de atomizarse. Se rocía en una corriente de aire caliente filtrado, que suministra el calor para la evaporación y transporta un producto seco a un dispositivo colector. El aire se expulsa con la humedad retirada. Las partículas de polvo secadas por pulverización resultantes pueden tener una forma aproximadamente esférica y un tamaño relativamente uniforme, poseyendo así excelente fluidez. Las partículas coprocesadas no son necesariamente uniformes u homogéneas. Otras técnicas de secado tales como secado instantáneo, secado de anillo, secado micrométrico, secado en bandeja, secado al vacío, secado por radiofrecuencia, y posiblemente secado por microondas, también pueden usarse.

Alternativamente, todo o parte del excipiente puede someterse a una granulación húmeda con un ingrediente activo. Una granulación húmeda representativa incluye cargar las nuevas partículas de excipiente en un granulador adecuado, tales como los disponibles en Baker-Perkins y granular las partículas junto con el ingrediente activo, preferentemente usando un líquido de granulación acuoso. En algunos casos, una parte de la cantidad total del nuevo excipiente se granula en húmedo con el ingrediente activo, y luego la parte adicional del nuevo excipiente se agrega al granulado. En otros casos más, la parte adicional del nuevo excipiente a añadir al excipiente/ingrediente activo granulado puede sustituirse con otros excipientes comúnmente utilizados por los expertos en la materia, dependiendo, por supuesto, de los requisitos de la formulación particular.

En otros casos descritos en este documento, se agrega un material adicional al treonato de magnesio y/o al agente de aumento de compresibilidad. Tales materiales adicionales incluyen dióxidos de silicio, óxidos metálicos sin silicio, almidones, derivados de almidón, tensioactivos, óxidos de polialquileno, éteres de celulosa A, ésteres celulósicos, mezclas de los mismos y similares. Materiales adicionales específicos que pueden incluirse en la suspensión acuosa (y, por tanto, en el excipiente de celulosa microcristalina aglomerado resultante) son óxido de aluminio, ácido esteárico, caolín, polidimetilsiloxano, gel de sílice, dióxido de titanio, tierra de diatomeas, almidón de maíz, almidón de maíz con alto contenido de amilosa, almidón de maíz con alto contenido de amilopectina, glicolato sódico de almidón, almidón hidroxilado, almidón de patata modificado, mezclas de los mismos y similares. Estos aditivos pueden incluirse en

cantidades deseadas que serán evidentes para los expertos en la materia.

Además de uno o más ingredientes activos, se pueden agregar excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales (en el caso de productos farmacéuticos) u otros aditivos conocidos por los expertos en la materia (para aplicaciones no farmacéuticas) al nuevo excipiente antes de la preparación del producto final. Por ejemplo, si se desea, puede incluirse cualquier material de carga (diluyente) farmacéutico inerte soluble o insoluble generalmente aceptado en el producto final (por ejemplo, una forma de dosificación sólida). Tal carga farmacéutica inerte puede comprender un monosacárido, un disacárido, un alcohol polihídrico, fosfatos inorgánicos, sulfatos o carbonatos, y/o mezclas de los mismos. Ejemplos de cargas farmacéuticas inertes adecuadas incluyen sacarosa, dextrosa, lactosa, xilitol, fructosa, sorbitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, mezclas de los mismos y similares.

Una cantidad eficaz de cualquier lubricante farmacéutico generalmente aceptado, incluyendo jabones de calcio o magnesio se pueden agregar opcionalmente al nuevo excipiente en el momento en que se agrega el medicamento, o en cualquier caso antes de la compresión en una forma de dosificación sólida. El lubricante puede comprender, por ejemplo, estearato de magnesio en cualquier cantidad de aproximadamente 0,5-3 % en peso de la forma de dosificación sólida. En los casos en que se incluye un tensioactivo como parte o la totalidad del agente de aumento de compresibilidad, puede no ser necesario un lubricante de inclusión adicional.

La mezcla completa, en una cantidad suficiente para hacer un lote uniforme de comprimidos, puede someterse luego a formación de comprimidos en una máquina de fabricación de comprimidos a escala de producción convencional a presiones de compresión normales para esa máquina, por ejemplo, aproximadamente 1500-10.000 lb/sq in. La mezcla no debe comprimirse hasta tal grado que exista dificultad posterior en su hidratación cuando se expone al fluido gástrico.

El tamaño de comprimido promedio para comprimido redondos es preferentemente de aproximadamente 50 mg a 500 mg y para comprimidos en forma de cápsula de aproximadamente 200 mg a 2000 mg. Sin embargo, otras formulaciones preparadas según la presente invención pueden tener una forma adecuada para otros usos o ubicaciones, tales como otras cavidades corporales, por ejemplo, bolsillos periodontales, heridas quirúrgicas, vaginalmente, rectalmente. Se contempla que para ciertos usos, por ejemplo, comprimidos de antiácido, comprimidos vaginales y posiblemente implantes, que el comprimido será más grande.

Los agentes activos que pueden incorporarse con el nuevo excipiente descrito en la presente invención en formas farmacéuticas sólidas incluyen agentes terapéuticos activos sistémicamente, agentes terapéuticos localmente activos, agentes desinfectantes, impregnantes químicos, agentes limpiadores, desodorantes, fragancias, colorantes, repelentes de animales, repelentes de insectos, agentes fertilizantes, pesticidas, herbicidas, fungicidas, y estimulantes del crecimiento vegetal, y similares.

Se puede usar una amplia variedad de agentes terapéuticamente activos junto con la presente invención. Los agentes terapéuticamente activos (por ejemplo, agentes farmacéuticos) que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen fármacos tanto solubles como insolubles en agua. Ejemplos de tales agentes terapéuticamente activos incluyen antihistamínicos (por ejemplo, dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina y maleato de dexclorfeniramina), analgésicos (por ejemplo, aspirina, codeína, morfina, dihidromorfona, oxicodona, etc.), agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxina, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, sulindaco), antieméticos (por ejemplo, metoclopramida), antiepilépticos (por ejemplo, fenitoína, meprobamato y nitrazepam), vasodilatadores (por ejemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem y nifedipina), agentes antitusivos y expectorantes (por ejemplo, fosfato de codeína), antiasmáticos (por ejemplo, teofilina), antiácidos, antiespasmódicos (por ejemplo, atropina, escopolamina), antidiabéticos (por ejemplo, insulina), diuréticos (por ejemplo, ácido etacrínico, bendrofluazida), antihipotensivos (por ejemplo, propranolol, clonidina), antihipertensivos (por ejemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por ejemplo, albuterol), esteroides (por ejemplo, hidrocortisona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por ejemplo, tetraciclina), antihemorroidales, hipnóticos, psicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedantes, descongestivos, laxantes, vitaminas, estimulantes (incluidos supresores del apetito tales como fenilpropanolamina). La lista anterior no pretende ser exclusiva.

Se puede usar una amplia variedad de agentes localmente activos junto con el nuevo excipiente descrito en este documento, e incluyen agentes tanto solubles como insolubles en agua. Los agentes localmente activos que pueden incluirse en la formulación de liberación controlada de la presente invención está destinados a ejercer su efecto en el entorno de uso, por ejemplo, la cavidad oral, aunque en algunos casos el agente activo también puede tener actividad sistémica a través de la absorción en la sangre a través de la mucosa circundante.

Los agentes localmente activos incluyen agentes antifúngicos (por ejemplo, anfotericina B, clotrimazol, nistatina, ketoconazol, miconazol, etc.), agentes antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, tetraciclina, aminoglucósidos, etc.), agentes antivirales (por ejemplo, aciclovir, idoxuridina, etc.), refrescantes de aliento (por ejemplo, clorofila), agentes antitusivos (por ejemplo, clorhidrato de dextrometorfano), compuestos anticariogénicos (por ejemplo, sales metálicas de fluoruro, monofluorofosfato de sodio, fluoruro estannoso, fluoruros de amina), agentes analgésicos (por ejemplo, salicilato de metilo, ácido salicílico, etc.), anestésicos locales (por ejemplo, benzocaína),

antisépticos orales (por ejemplo, clorhexidina y sus sales, hexilresorcinol, cloruro de decualinio, cloruro de cetilpiridinio), agentes antiinflamatorios (por ejemplo, dexametasona, betametasona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, hidrocortisona, etc.), agentes hormonales (estriol), agentes antiplaca (por ejemplo, clorhexidina y sus sales, octenidina, y mezclas de timol, mentol, salicilato de metilo, eucaliptol), agentes reductores de acidez (por ejemplo, agentes tamponadores tales como fosfato de potasio dibásico, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y potasio, etc.) y desensibilizadores dentales (por ejemplo, nitrato de potasio). Esta lista no pretende ser exclusiva. Las formulaciones sólidas de la invención también pueden incluir otros agentes localmente activos, tales como aromatizantes y edulcorantes. En general, cualquier aromatizante o aditivo alimentario tales como los descritos en *Chemicals Used in Food Processing*, pub. 1274 de National Academy of Sciences, páginas 63-258, pueden usarse. Generalmente, el producto final puede incluir de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso de aromatizante.

Los comprimidos de la presente invención también pueden contener cantidades eficaces de agentes colorantes, (por ejemplo, dióxido de titanio, colorantes F.D. & C. y D. & C.; véase Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 5, pág. 857-884, por la presente incorporado por referencia), estabilizantes, aglutinantes, agentes de control de olores, y conservantes.

Alternativamente, El nuevo excipiente puede utilizarse en otras aplicaciones en las que no esté comprimido. Por ejemplo, el granulado se puede mezclar con un ingrediente activo y la mezcla luego se puede llenar en cápsulas. El granulado se puede moldear además en formas diferentes a las típicamente asociadas con comprimidos. Por ejemplo, el granulado junto con el ingrediente activo se puede moldear para "encajar" en un área particular en un entorno de uso (por ejemplo, un implante). Todos esos usos se contemplarían por los expertos en la materia y se consideran incluidos dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

En casos adicionales de la invención, se utiliza más de un agente de aumento de compresibilidad. Por tanto, por ejemplo, se utilizan dos o más agentes potenciadores de compresibilidad que proporcionan un efecto mediante diferentes mecanismos.

Ejemplos

30 Ejemplo 1: Preparación de treonato de magnesio

El treonato de calcio se preparó primero a partir de 264 g (1,5 moles) de vitamina C, 300 g (3 moles) de carbonato de calcio y 600 ml de H₂O₂ al 30 % en volumen, según el procedimiento descrito por Wei *et al.*, J. Org. Chem. 50, 3462-3467 (1985). El treonato de calcio preparado se redisolvió en ~3 l de agua a ~90 °C. La solución resultante se enfrió a ~50 °C y luego se vertió a través de una columna de 3 pulgadas de diámetro empaquetada con ~3 l de resina fuertemente ácida limpia Amberlite IR-120, mientras que la columna se eluyó continuamente con agua. Se recogieron fracciones que contenían ácido treónico con pH inferior a aproximadamente 4,5. Las fracciones de ácido treónico se combinaron (~7 a ~8 l) y se agitaron de ~50 a ~60 °C. Se añadió polvo de Mg(OH)₂ al ácido treónico en pequeñas porciones hasta que se alcanzó pH 7. La solución resultante se filtró y se concentró por evaporación rotatoria a ~50 °C hasta un volumen final de ~700 a ~800 ml. La solución concentrada se enfrió a temperatura ambiente, se filtró para eliminar cualquier rastro de materiales insolubles, y luego se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres bocas y 5 l y agitó mecánicamente. Se añadieron aproximadamente 4 l de metanol a la solución resultante para precipitar un producto sólido blanco, treonato de magnesio. El sólido se recogió por filtración por succión y luego se secó a alto vacío a 50 °C durante 2 días para producir 194 g de treonato de magnesio como un sólido blanco. El análisis elemental mostró que el material contenía un mol de agua por cada mol de treonato de magnesio.

Ejemplo 2: Comparación de sabor

50 En una prueba doble ciego, cada uno de dieciséis voluntarios humanos, 9 hombres y 7 mujeres, variando en edad de 20 a 22 años, se le dio un vaso de una composición, Composición 1, que comprende leche desnatada que comprende una mezcla que comprende 50 % en peso de gluconato de magnesio, 25 % en peso de lactato de magnesio y 25 % en peso de citrato de magnesio, que tiene una concentración total de magnesio elemental de 50 mM asociada con la mezcla, y un vaso de una composición, Composición 2, que comprende leche desnatada y gluconato de magnesio, que tiene una concentración total de 50 mM de magnesio elemental asociada con el gluconato de magnesio. Se pidió a cada uno de los voluntarios que probara las dos composiciones y declarara su preferencia por una u otra o ninguna. La mayoría de los sujetos (87,5 %) prefirió la Composición 1 y una minoría de los sujetos (12,5 %) prefirió la Composición 2, como se representa gráficamente en la Figura 1.

60 Ejemplo 3: Mejora de la tasa de absorción de magnesio

Se dividieron cincuenta ratas macho Sprague Dawley (SD) de 3 meses de edad en cinco grupos de diez ratas. Las ratas de esta edad y mayores se consideran adultas. Cada una de las ratas se colocó en una jaula metabólica separada equipada con pozos colectores de orina y heces. Todas las ratas se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada (22 °C a 25 °C) con un período oscuro de 08:00 p.m. a 08:00 a.m. diario. Desde el día 1 al día 3, cada rata se alimentó diariamente con 15 g de alimentos libres de magnesio y agua desionizada. Desde el día 4 al día 10, cada

5 rata se alimentó diariamente con 15 g de alimentos libres de magnesio y una de cinco composiciones diferentes, Composiciones 1-4 y una Composición de control, que contiene gluconato de magnesio 12 mM en un medio diferente, dependiendo de su agrupación en uno de los cinco grupos, Grupos 1-4 y un Grupo de control. El medio fue leche desnatada para la Composición 1 y el Grupo 1, leche preparada a partir de leche en polvo, diluyendo la leche en polvo con agua para obtener una composición como la de la leche desnatada, para la Composición 2 y el Grupo 2, crema de leche al 1 % en agua para la Composición 3 y el Grupo 3, agua que comprende 5 por ciento en peso de lactosa para la Composición 4 y el Grupo 4, y agua para la Composición de Control y el Grupo de Control. El volumen medio de la solución de gluconato de magnesio que se consumió diariamente fue de aproximadamente 35 ml, que corresponde a una dosis de magnesio elemental asociada con el compuesto magnesio-contraión ("dosis de magnesio elemental"), en este caso, gluconato de magnesio, de aproximadamente 10 mg/día/rata. Desde el día 11 al día 12, cada rata se alimentó diariamente con 15 g de alimentos libres de magnesio y agua desionizada.

15 Desde el día 4 al día 10, la orina de cada rata se recogió diariamente. La orina recogida de cada rata se reunió y se registró el volumen total de la orina agrupada de cada rata. La orina acumulada de cada rata, en una cantidad de 500 ml, se analizó para contenido de magnesio usando un espectrómetro de emisión atómica de plasma acoplado inductivamente (ICP-AES). Desde el día 5 al día 11, las heces de cada rata se recogieron diariamente. Las heces recogidas de cada rata se agruparon y las heces agrupadas se pesaron y homogeneizaron. Las heces agrupadas de cada rata, en una cantidad de 0,5 g, se analizaron para contenido de magnesio usando ICP-AES.

20 Se usó una fórmula para calcular la tasa de absorción de magnesio para cada rata. La fórmula utilizada fue $Y = AX - B$, en donde X fue la ingesta diaria total media de magnesio, Y fue la cantidad media diaria neta de magnesio absorbido, calculada mediante X menos la cantidad diaria media de magnesio excretado de las heces, B fue la cantidad diaria media de magnesio excretado de las heces cuando la ingesta de magnesio era cero, y la pendiente A representó la tasa de absorción de magnesio. Los puntos de datos (X, Y) asociados con cada rata en cada grupo a menudo ratas, con la excepción de los mejores puntos y los peores puntos, se representaron. El valor de A, la tasa de absorción de magnesio, asociado con cada uno de los Grupos 1-4, y por tanto con cada una de las Composiciones 1-4, se obtuvo luego mediante regresión lineal. El valor de A, la tasa de absorción de magnesio, asociado con el Grupo de control y, por tanto, con la Composición de control, también se obtuvo mediante regresión lineal y se volvió a etiquetar como A_0 .

30 Se usó una fórmula para calcular un porcentaje de mejora de la tasa de absorción de magnesio para cada una de las Composiciones 1-4, basado en la tasa de absorción de magnesio para cada una de las Composiciones 1-4, respectivamente, en relación con la tasa de absorción de magnesio para la Composición de control. La fórmula utilizada fue $[(A - A_0)/A_0] \times 100 \%$. Las tasas de absorción de magnesio asociadas con cada una de las Composiciones 1-4 se mejoraron en relación con la composición de control, como se representa gráficamente en la Figura 2.

35 Ejemplo 4: Mejora de la tasa de absorción de magnesio

Una mezcla de 50 % en peso de gluconato de magnesio, 25 % en peso de lactato de magnesio, y 25 % en peso de citrato de magnesio se disolvió en agua para proporcionar una composición de control, Composición de control, que tiene una concentración total de 50 mM de magnesio elemental asociado con la mezcla. Una mezcla de 50 % en peso de gluconato de magnesio, 25 % en peso de lactato de magnesio y 25 % en peso de citrato de magnesio se disolvió en leche desnatada para proporcionar una composición, Composición 1, que tiene una concentración total de 50 mM de magnesio elemental asociado con la mezcla. Se determinó una tasa de absorción de magnesio en ratas para cada composición de la manera expuesta en el Ejemplo 3. La tasa de absorción de magnesio asociada con cada composición se representa gráficamente en la Figura 3. Como se muestra, la tasa de absorción de magnesio asociada con la Composición 1 fue mayor que la asociada con la Composición de control.

Ejemplo 5: Comparación de la tasa de absorción de magnesio a diferentes dosis

50 Una comparación de la tasa de absorción de magnesio en ratas, que se determina de la manera expuesta en el Ejemplo 3, se realizó para tres composiciones diferentes, cada una basada en un cierto compuesto magnesio-contraión y un cierto medio. La Composición 1 se basó en cloruro de magnesio y agua; La Composición 2 se basó en gluconato de magnesio y leche desnatada; y la Composición 3 se basó en gluconato de magnesio y agua que comprende 5 por ciento en peso de lactosa. Cada una de las Composiciones 1, 2 y 3 se preparó a dos concentraciones de magnesio elemental diferentes, una que proporciona una concentración total de 12 mM de magnesio elemental asociada con el compuesto magnesio-contraión, que correspondía a una ingesta total de magnesio elemental o una dosis de 10 mg/día/rata, y la otra proporcionaba una concentración total de 36 mM de magnesio elemental asociada con el compuesto magnesio-contraión, que correspondía a una ingesta total de magnesio elemental o una dosis de 30 mg/día/rata. Se determinó una tasa de absorción de magnesio en ratas para cada composición en cada nivel de concentración de la manera expuesta en el Ejemplo 3. La tasa de absorción de magnesio asociada con cada composición en cada nivel de concentración se representa gráficamente en la Figura 4. Como se muestra, la tasa de absorción de magnesio asociada con cada una de las Composiciones 2 y 3 fue mayor que la asociada con la Composición 1.

65 Ejemplo 6: Comparación de la tasa de absorción de magnesio a diferentes dosis

Una comparación de la tasa de absorción de magnesio en ratas, que se determina de la manera expuesta en el Ejemplo 3, se realizó para dos composiciones diferentes, cada una basada en una cierta composición de magnesio-contraíón y un cierto medio. La Composición 1 se basó en cloruro de magnesio y agua y la Composición 2 se basó en treonato de magnesio y agua. Cada una de las Composiciones 1 y 2 se preparó a dos concentraciones de magnesio elemental diferentes, una que proporciona una concentración total de 12 mM de magnesio elemental asociada con el compuesto magnesio-contraíón, que correspondía a una ingesta total de magnesio elemental o una dosis de 10 mg/día/rata, y la otra proporcionaba una concentración total de 36 mM de magnesio elemental asociada con el compuesto magnesio-contraíón, que correspondía a una ingesta total de magnesio elemental o una dosis de 30 mg/día/rata. Se determinó una tasa de absorción de magnesio en ratas para cada composición en cada nivel de concentración de la manera expuesta en el Ejemplo 3. La tasa de absorción de magnesio asociada con cada composición en cada nivel de concentración se representa gráficamente en la Figura 5. Como se muestra, la tasa de absorción de magnesio asociada con la Composición 2 fue mayor que la asociada con la Composición 1 en cada uno de los niveles de ingesta, más significativamente así en el nivel de ingesta más alto.

15 Ejemplo 7: Mediciones de concentración de magnesio en sangre

Se dividieron doce ratas macho Sprague Dawley (SD) de 3 meses de edad en cuatro grupos de tres ratas. Cada una de las ratas se colocó en una jaula metabólica separada, cada uno de los cuales se mantuvo en una habitación con temperatura controlada (22 °C a 25 °C) con un período oscuro de 08:00 p.m. a 08:00 a.m. diariamente. Cada una de las ratas se alimentó diariamente con 15 g de alimento sólido normal y un fluido diferente, dependiendo de su agrupación en uno de los cuatro grupos, durante tres días. Un fluido de cloruro de magnesio en agua, Composición 1, se utilizó para el Grupo 1; treonato de magnesio en agua, Composición 2, para el Grupo 2; una mezcla de 50 % en peso gluconato de magnesio, 25 % en peso lactato de magnesio y 25 % en peso citrato de magnesio en leche desnatada, Composición 3, para el Grupo 3; y agua desionizada, Composición de control, para un Grupo de control. Cada uno de los fluidos, distintos del Grupo de Control, fue de magnesio elemental de 35 mM asociado con el compuesto magnesio-contraíón objeto, cloruro de magnesio para el Grupo 1 o treonato de magnesio para el Grupo 2, o la mezcla de compuestos magnesio-contraíón para el Grupo 3. Después de tres días de alimentación como se describió anteriormente, se tomaron aproximadamente 200 µl de sangre de la vena retrobulbar de cada rata. Cada una de las muestras de sangre se dejó coagular a temperatura ambiente durante la noche, luego se centrifugó para separar el suero del factor de coagulación, y luego se analizó la concentración de magnesio utilizando un espectrómetro de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). La concentración media de magnesio en el suero asociada con cada una de las Composiciones 1-3 y la Composición de control, respectivamente, se muestra en la Figura 6. Como se muestra, la concentración de magnesio en el suero asociada con la Composición 2 fue mayor que la asociada con la Composición 1, Composición 2, y Composición de Control.

35 Ejemplo 8: Mediciones de capacidad de memoria de aprendizaje

Un grupo de 10 ratones que fueron alterados genéticamente para presentar síntomas de enfermedad de Alzheimer (AD) se alimentaron con una dieta de Mg, una dieta de alimentos sólidos normales y una solución de treonato de magnesio y agua, durante 30 días. La concentración de treonato de magnesio en la solución fue tal que el consumo de una cantidad normal de la solución correspondió a una ingesta total de magnesio elemental asociado con el treonato de magnesio de aproximadamente 3 mg/día/ratón. Otro grupo, el grupo de control, de 10 ratones que fueron alterados genéticamente para presentar síntomas de AD se alimentaron con una dieta de control, una dieta de alimentos sólidos y agua normales, durante 30 días.

En el último día de los 30 días de dieta, como se describió anteriormente, cada grupo de ratones se entrenó y probó según una prueba modificada del laberinto de agua de Morris (Morris *et al.*, Nature 297, 681-683 (1982)), como se describe a continuación. La piscina utilizada fue una piscina de agua en un tanque metálico circular (150 cm de diámetro y 50 cm de profundidad) que tenía una altura de agua de 30 cm y una temperatura de agua que se mantuvo a ~22 °C. La piscina se colocó en un área moderadamente iluminada y rodeada por una cortina negra. Se colocó una plataforma acrílica (15 cm de diámetro) a 2 cm por debajo de la superficie del agua en la mitad de un cuadrante de la piscina, equidistante del centro y el borde de la piscina. Fuera de la piscina, se colocó una señal para que fuera visible para un ratón en el laberinto, permitiendo que un ratón la usara como punto de referencia para orientación espacial. La señal se mantuvo sin cambios durante todo el período de prueba.

En el primer día del período de entrenamiento y prueba, el agua en la piscina era transparente, tal que la plataforma fuera visible. Cada ratón se entrenó para nadar hacia la plataforma y para pararse en la plataforma para no sumergirse en la piscina. Cada ratón se sometió a una prueba, seguido de un intervalo de 1 hora, seguido por otra prueba, y así sucesivamente, para un total de 5 ensayos. En cada prueba, el ratón sujeto se colocó a mano en la piscina de agua en una posición inicial o de liberación que se seleccionó aleatoriamente entre tres posibles posiciones iniciales. El ratón necesitaba encontrar la plataforma para no sumergirse en la piscina. Si el ratón encontraba la plataforma, se le permitía permanecer allí durante 30 segundos antes de regresar a su jaula de origen. La cantidad de tiempo que tardó el ratón en encontrar la plataforma, denominada "latencia de escape", se registró para cada ensayo.

En el segundo día del período de entrenamiento y prueba, se añadió una pequeña cantidad de leche al agua en la piscina, de modo que la piscina era opaca y la plataforma ya no era visible. Cada ratón se sometió a una prueba,

seguido de un intervalo de 1 hora, seguido por otra prueba, y así sucesivamente, para un total de 5 ensayos. Cada ensayo fue como se describió para el primer día del período de entrenamiento y prueba. Una vez más, cada ratón sujeto colocado en la piscina necesitaba encontrar la plataforma para no sumergirse en la piscina. La cantidad de tiempo que tardó el ratón en encontrar la plataforma o latencia de escape, se registró y tomó como una medida de la memoria espacial a corto plazo del ratón y la capacidad de aprendizaje. Una medida de latencia de escape más baja se asoció con una mejor capacidad de aprendizaje y memoria. Si el ratón no pudo encontrar la plataforma en 90 segundos, se guió y colocó en la plataforma durante 30 segundos, después de lo cual se terminó la prueba y se le dio al ratón una puntuación de latencia de escape máxima de 90 segundos para la prueba.

Los dos grupos de ratones se sometieron a más días de entrenamiento y prueba de la manera descrita anteriormente para el segundo día del período de entrenamiento y prueba. Se calculó una latencia de escape media asociada con los cinco ensayos para cada grupo de ratones para cada uno de los días 2-6 del período de entrenamiento y prueba. En la Figura 7B se muestra una representación gráfica de estos resultados de latencia de escape media representados frente al día asociado del período de entrenamiento y prueba. Como se muestra, a medida que aumentaron los días de entrenamiento y prueba, la latencia de escape media disminuyó para cada grupo de ratones. Como también se muestra, en y después del tercer día del período de entrenamiento y prueba, los ratones en el grupo de dieta enriquecida con magnesio superaron a los ratones en el grupo de control.

Ejemplo 9: Mediciones de mejoras en capacidad de memoria espacial a corto plazo

Veinte ratas macho Sprague Dawley (SD) de 2 meses de edad, se alojaron en una habitación con temperatura controlada (22 °C a 25 °C) con un período oscuro de 08:00 p.m. a 08:00 a.m. diariamente. Cada una de las ratas se alimentó con una dieta diaria de alimentos sólidos normales y agua potable en un horario de alimentación restringido para mantener el 85 % de su peso de alimentación libre. Cada rata se probó según una versión de la prueba del laberinto en T (Dudchenko, Behav. Neurosci. 115, 850-860 (2001)), que implica un laberinto ubicado a un metro sobre el suelo de un laboratorio bien iluminado que contiene varias señales distales extralaberinto prominentes, que sirven como punto de referencia para las ratas durante la prueba. Más de 7 días antes de que comenzara el período de entrenamiento y prueba, cada rata se manipuló y habitó al laberinto y cereales Froot Loop de Kellogg.

En un período de entrenamiento y prueba de ocho días, cada rata se alimentó con una dieta diaria de alimentos sólidos normales y agua potable en un horario de alimentación restringido para mantener el 85 % de su peso de alimentación libre. Cada rata se sometió a un ensayo de una prueba, seguido de un intervalo de 10 minutos, seguido por otra prueba, y así sucesivamente, para un total de 6 pruebas en un día. En cada prueba, cada rata pasó por una ruta de muestra en el laberinto, seguido de un intervalo de 15 segundos, seguido de una ruta de elección en el laberinto. En la ruta de muestra, la rata objeto se vio obligada a ir hacia la izquierda o hacia la derecha por la presencia de un bloque, según una secuencia pseudoaleatoria (con el mismo número de giros a la izquierda y a la derecha, y no más de dos giros consecutivos en la misma dirección). Como recompensa, estaba disponible cereal Froot Loop en el pozo de alimentos al final de la carrera, independientemente de la dirección que se tomó en virtud del bloque. En la ruta de elección, se eliminó el bloque que había estado presente en la muestra anterior y se le permitió a la rata elegir ir hacia la izquierda o hacia la derecha. Como recompensa, estaba disponible cereal Froot Loop en el pozo de alimentos al final de la carrera, solo cuando la rata había hecho una "elección correcta" eligiendo la dirección opuesta a la tomada en la muestra anterior. Después de 8 días de período de entrenamiento y prueba, cada una de las ratas alcanzó un nivel de precisión de elección asintótico, o número de elecciones correctas por número de pruebas, de aproximadamente 90 %, indicando una capacidad igual para adquisición de tareas y memoria de trabajo.

Las ratas, una vez entrenadas y probadas como se describió anteriormente, se dividieron en dos grupos de diez. Un grupo, el grupo de control, se alimentó con una dieta de control, la misma dieta diaria utilizada en el período de entrenamiento y prueba, que incluía alimentos sólidos normales y agua potable en un horario de alimentación restringido para mantener el 85 % de su peso de alimentación libre. El otro grupo se alimentó con una dieta de Mg, la misma dieta diaria con la excepción de que se usó una solución de treonato de magnesio (55 mM) en agua en lugar del agua potable, en un horario de alimentación restringido para mantener 85 % de su peso de alimentación libre. En promedio, cada una de las ratas del último grupo bebió aproximadamente 30 ml de la solución al día, que correspondía a una ingesta total de magnesio elemental asociada con el treonato de magnesio de aproximadamente 40 mg/día/ratón, o aproximadamente 133 mg/kg de peso corporal/día.

El primer día (designado día 0) de alimentación de los dos grupos, como se acaba de describir, cada rata se sometió a un ensayo preliminar de una prueba, seguido de un intervalo de 10 minutos, seguido por otra prueba, y así sucesivamente, para un total de 4 pruebas en un día. En cada ruta, cada rata pasó por una ruta de muestra en el laberinto en T descrito anteriormente, seguido de un intervalo de 15 segundos, seguido de una ruta de elección en el laberinto. En este ensayo preliminar, el nivel de precisión de elección, o proporción de elecciones correctas hechas, c_0 , al número de pruebas en el ensayo, n_0 , se determinó para cada rata. En el quinto día de alimentación de los dos grupos, según el régimen de alimentación que se acaba de describir, cada rata se sometió a otro ensayo, como se describe en relación con el ensayo preliminar, para confirmar que la rata todavía recordaba cómo completar las pruebas. Al día siguiente, el sexto día (designado día 6), y en cada sexto día a partir de entonces, de alimentación según el mismo régimen de alimentación, cada rata se sometió a 4 pruebas diarias, como se describió anteriormente, con la excepción de que se usó un intervalo de 5 minutos en lugar del intervalo de 15 segundos. En cada día (día i)

de tales pruebas, el nivel de precisión de elección, o proporción de elecciones correctas hechas, c , al número de pruebas en el ensayo, n , se determinaron para cada rata. Además, se determinó un aumento porcentual en el nivel de precisión de elección en relación con el determinado en el ensayo preliminar para cada rata, según la fórmula expuesta a continuación.

5

$$\left(\frac{c_i/n_i-0,5}{c_0/n_0-0,5} \right) \times 100\%$$

El aumento porcentual en el nivel de precisión de elección se tomó como una medida de memoria de trabajo a corto plazo de la rata y mejora de la capacidad de aprendizaje.

10

Se tomó un promedio del porcentaje de resultados de mejora asociados con cada día de ensayo después del ensayo preliminar para el grupo de control de ratas y el otro grupo de ratas. En la Figura 7A se muestra una representación gráfica de estos promedios frente al número de días en la Dieta Mg o la Dieta Control. Como se muestra, no hubo diferencia significativa (valor $p > 0,05$) en los promedios asociados con el grupo control de ratas y los promedios asociados con el otro grupo durante la primera semana de ensayo. Después, si bien no hubo un gran cambio en los promedios asociados con el grupo de control de ratas, hubo un aumento significativo en los promedios asociados con el último grupo de ratas, como lo demuestran los promedios asociados con el día 12 hasta el día 24 de estar en la dieta de Mg, con el día 24 mostrando una diferencia del 73 % (valor $p < 0,05$).

15

20 Ejemplo 10. Efectos de la suplementación de magnesio en la memoria de reconocimiento.

En este ejemplo, se ensayó el efecto de la suplementación con magnesio en la memoria de reconocimiento. Se usaron tres grupos de ratas en estos experimentos: 1) ratas jóvenes (tres meses); ratas envejecidas (12-14 meses) y; 3) ratas envejecidas tratadas con magnesio (12-14 meses de edad, dieta suplementada con 6 mg/kg de $MgCl_2$ a partir de los 8 meses de edad). Usamos ratas Sprague-Dawley experimentalmente inexpertas jóvenes (2 meses de edad), envejecidas (12-14 meses) y envejecidas (22-24 meses) (Charles River) al comienzo de los experimentos de comportamiento. Se alojaron dos por jaula con acceso continuo a alimentos y agua con un ciclo de luz y oscuridad 12:12, con inicio de luz a las 8:00 a.m. Los niveles de Mg^{2+} en LCR en el control y las ratas tratadas con Mg se determinaron por método colorimétrico con azul de xilidilo (Thomas, 1998) (Analytics Incorporated, MD). Todos los experimentos con animales fueron aprobados por los Comités de Cuidado de Animales del Instituto Tecnológico de Massachusetts y la Universidad de Tsinghua.

25

30

Los tres grupos de ratas se probaron para memoria de reconocimiento utilizando una prueba de reconocimiento de objetos con una sola exposición al objeto durante el entrenamiento. La tarea se basa en la tendencia natural de los roedores a explorar nuevos objetos y pone a prueba la capacidad de memoria de los animales para distinguir objetos nuevos frente a objetos familiares. Este tipo de memoria exhibe una disminución asociada a la edad y correlaciona con disminuciones en la plasticidad sináptica.

35

En resumen, las ratas se habituaron primero individualmente al personal y luego al campo abierto durante 2 semanas. Luego se permitió a las ratas explorar dos objetos idénticos colocados en la arena en lugares fijos hasta que acumularon 30 segundos de tiempo total de inspección (donde esto se define como exploración activa, olfatear o tocar el objeto con la nariz y/o las patas delanteras) o durante un máximo de 20 min. La rata se devolvió a la arena para el ensayo de retención y se le permitió explorar durante otros 30 segundos. Los intervalos de retención fueron de 10 min y 24 horas. Los objetos se limpiaron a fondo entre las pruebas con una solución de etanol al 20 % para garantizar la ausencia de señales olfativas. Los objetos particulares para una prueba dada se determinaron al azar, pero cada objeto se usó para una sola prueba por rata. La memoria del objeto familiar se asocia con una mayor exploración del nuevo objeto y se calcula un índice de exploración (% correcto) como tiempo de inspección del nuevo objeto/30.

40

45

Como se muestra en la FIG. 8, las ratas envejecidas mostraron una menor preferencia de exploración de objetos nuevos en el intervalo de retención de 10 minutos en comparación con las ratas jóvenes y las ratas envejecidas suplementadas con magnesio. Esto indica que las ratas que envejecen tienen una discapacidad de aprendizaje/memoria en comparación con las ratas jóvenes. Estos resultados también indican que las ratas envejecidas tratadas con magnesio exploraron preferentemente el nuevo objeto en la misma medida que las ratas jóvenes ($P < 0,0001$).

50

55

Después de 24 horas, todos los grupos pierden su capacidad de distinguir objetos nuevos frente a objetos familiares. Durante la fase de entrenamiento (5 min), ambos grupos de ratas envejecidas mostraron un tiempo de exploración total similar para los dos objetos ($P > 0,4$). Esto indica que una diferencia en el tiempo de exploración no podría explicar las diferencias entre las ratas envejecidas tratadas con magnesio y sin tratar.

60

Ejemplo 11. Efectos de suplementación de magnesio líquido y alimenticio en la consolidación de la memoria.

En este ejemplo, se estudió el efecto de la suplementación con magnesio en la consolidación de la memoria. Utilizamos dos sesiones de entrenamiento separadas por 10 minutos, antes de comenzar los ensayos de retención (FIG. 9). El entrenamiento, las ratas y la suplementación con magnesio se realizaron esencialmente como en el Ejemplo 10.

65

Después del entrenamiento espaciado, los tres grupos de ratas (jóvenes, envejecidas y envejecidas suplementadas con magnesio) mostraron una preferencia similar por el nuevo objeto en el intervalo de retención de 10 minutos, sugiriendo que las ratas envejecidas todavía eran capaces de realizar la tarea con múltiples pruebas de entrenamiento. Sin embargo, en el intervalo de retención de 24 horas, las ratas envejecidas no tratadas no mostraron preferencia por el nuevo objeto ($P < 0,005$), mientras que las ratas envejecidas tratadas con magnesio conservaron un alto nivel de preferencia. Estos resultados demuestran la eficacia del tratamiento con magnesio en la prevención del deterioro de la memoria de reconocimiento dependiente de la edad en ratas que envejecen.

La mejora de la memoria a corto plazo para las ratas que recibieron suplementos de magnesio también se determinó usando magnesio suplementado con lactosa. Para estos experimentos, la mezcla de magnesio descrita anteriormente (gluconato de magnesio, lactato de magnesio y citrato de magnesio) y lactosa al 5 % se agregaron al agua potable de las ratas que se analizaron (40 mg de magnesio/día). Después de una semana de tratamiento, la memoria a corto plazo se determinó usando el nuevo ensayo de reconocimiento de objetos, esencialmente como se describe en el Ejemplo 10. Este experimento imita los resultados de la suplementación con magnesio en la leche, ya que se determinó que la lactosa es el factor potenciador de la absorción en la leche. Los resultados se muestran en la FIG. 11. Estos resultados muestran que las ratas que reciben suplementos de magnesio pasan más tiempo examinando el nuevo objeto, sugiriendo una mejora de la memoria a corto plazo.

En un experimento similar, las ratas se alimentan con chocolate suplementado con treonato de magnesio. Las ratas tienen acceso ilimitado a su dieta normal. El agua está disponible en todo momento, excepto durante breves períodos de ensayo. Las ratas tienen aproximadamente 6 meses de edad al comienzo del experimento. Se coloca un dispensador de gránulos de 45 mg (ENV-203) detrás de cada comedero. Las ratas tienen acceso a gránulos de chocolate suplementados con composición de magnesio de modo que cuando se consuman, los gránulos de chocolate proporcionen 20-40 mg de magnesio elemental por día.

Ejemplo 12. Efectos de suplementación de magnesio en la memoria de trabajo espacial.

Se usaron tres grupos de animales (ratas jóvenes, envejecidas y envejecidas tratadas con magnesio). Los animales y las dietas fueron como se describe en el Ejemplo 10. La memoria de trabajo espacial se evaluó mediante una tarea de laberinto en T que no coincide con el lugar. En resumen, las ratas se mantuvieron con un horario de alimentación restringido al 85 % de su peso de alimentación libre. La memoria de trabajo espacial se evaluó primero en un laberinto en T elevado. El laberinto estaba ubicado a 1 m sobre el suelo en un laboratorio bien iluminado que contenía varias señales prominentes extralaberinto distales. Las ratas se manipularon y habituaron al laberinto durante 10 días y a cereal Froot Loop® durante varios días antes del ensayo. Cada prueba consistió en una ruta de muestra y una ruta de elección, con intervalos de retraso de 15 s durante el entrenamiento y las tareas de finalización del patrón. En la ruta de ejecución, las ratas se forzaron a izquierda o derecha mediante la presencia del bloque, según una secuencia pseudoaleatoria (con igual número de giros a la izquierda y a la derecha por sesión, y con no más de dos giros consecutivos en la misma dirección). Una recompensa de cereal estaba disponible en el comedero al final del brazo. Luego se retiró el bloqueo y se permitió a la rata elegir libremente cualquier brazo. El animal se recompensó por elegir el brazo no visitado anteriormente. Las ratas realizaron una prueba a la vez con un intervalo entre pruebas de 10 min. Cada sesión diaria consistió en 6 pruebas.

Las ratas se ensayaron durante 10 días consecutivos en una tarea de alternancia de elección forzada recompensada. El porcentaje de elecciones correctas (alternancias) se registró para cada sesión diaria. En nuestros experimentos, los animales probablemente usaron una estrategia espacial ya que, cuando el laberinto se giraba 180°, los animales fueron al brazo predicho por información aloécéntrica en lugar de egocéntrica (datos no mostrados). Las ratas envejecidas mostraron un aprendizaje deficiente en una tarea que no coincidía con el lugar en comparación con las ratas jóvenes (FIG. 10, panel izquierdo, 15 segundos de retraso). Las ratas envejecidas tratadas con magnesio tuvieron un rendimiento significativamente mejor desde sus primeros ensayos ($p < 0,05$). Después de 8 días de entrenamiento, los tres grupos alcanzaron un nivel de precisión de elección asintótico de ~94 %, sugiriendo una capacidad igual para adquisición de tareas. Luego, la memoria de trabajo espacial se probó mediante un aumento gradual de la demora entre las pruebas de muestra y elección (Figura 10, panel derecho). No se encontraron diferencias entre las ratas jóvenes y las ratas envejecidas en diferentes demoras ($p > 0,05$), mientras que el tratamiento con magnesio mejoró significativamente el rendimiento de las ratas envejecidas con demoras de 2 y 5 minutos ($p < 0,05$). Por tanto, aunque la memoria de trabajo espacial evaluada por laberinto en T no disminuyó con el envejecimiento, las ratas envejecidas tratadas con magnesio mejoraron el trabajo espacial y la memoria a corto plazo.

Ejemplo 13. Efectos del treonato de magnesio en aprendizaje y memoria de ratas envejecidas.

Para ensayar si la ingesta de treonato de magnesio conduce a la mejora de la memoria de trabajo, se examinó el aprendizaje y la memoria de ratas envejecidas (de 22 a 24 meses) con deficiencia profunda de memoria. Veinticuatro ratas envejecidas se entregaron para realizar el laberinto T elevado (descrito en el ejemplo anterior) durante 10 días. Su memoria de trabajo se evaluó mediante la precisión de elección entre las pruebas muestra y elección con un retraso creciente. Para garantizar una memoria de trabajo media similar entre el control y los grupos tratados con magnesio antes del inicio del tratamiento con magnesio, los animales se asignaron al azar para dos grupos al final del entrenamiento. Luego, el agua potable de ratas en el grupo tratado con magnesio se complementó con treonato de

magnesio (100 mg/kg/día). El efecto del tratamiento con magnesio en la memoria de trabajo de las ratas se evaluó cada seis días (FIG. 7C).

La precisión de elección disminuyó continuamente en el grupo de control durante el muestreo repetido. Sin embargo, 12 días después de comenzar el tratamiento con treonato de magnesio, la precisión de elección asociada con retrasos más largos comenzó a aumentar en el grupo tratado con magnesio y alcanzó su punto máximo el día 24 ($P < 0,05$, $N = 12$). Estos datos sugieren que el treonato de magnesio mejora la memoria de trabajo.

Para determinar si el tratamiento con Mg desencadena la reversión de la disminución de la memoria o la mejora general de la memoria, ensayamos la eficacia del tratamiento con Mg en ratas jóvenes (2 meses de edad). Usando procedimientos experimentales similares a los utilizados para ratas envejecidas, los datos demuestran que el treonato de magnesio mejoró significativamente la memoria de trabajo de las ratas jóvenes en el punto de tiempo de retraso de 5 minutos en comparación con un grupo de control de ratas no tratadas con un rendimiento estable (Figura 7C). Por tanto, aumentar el consumo de magnesio generalmente mejora la memoria de trabajo de ratas jóvenes y envejecidas.

Veinte ratas macho Sprague Dawley (SD) de 2 meses de edad, se alojaron en una habitación con temperatura controlada (22 °C a 25 °C) con un período oscuro de 08:00 p.m. a 08:00 a.m. diariamente. Cada una de las ratas se alimentó con una dieta diaria de alimentos sólidos normales y agua potable en un horario de alimentación restringido para mantener el 85 % de su peso de alimentación libre. Cada rata se probó según una versión de la prueba del laberinto en T (Dudchenko, Behav. Neurosci. 115,850-860 (2001)), que implica un laberinto ubicado a un metro sobre el suelo de un laboratorio bien iluminado que contiene varias señales distales extralaberinto prominentes, que sirven como punto de referencia para las ratas durante la prueba. Más de 7 días antes de que comenzara el período de entrenamiento y prueba, cada rata se manipuló y habitó al laberinto y cereales Froot Loop de Kellogg.

En un período de entrenamiento y prueba de ocho días, cada rata se alimentó con una dieta diaria de alimentos sólidos normales y agua potable en un horario de alimentación restringido para mantener el 85 % de su peso de alimentación libre. Cada rata se sometió a un ensayo de una prueba, seguido de un intervalo de 10 minutos, seguido por otra prueba, y así sucesivamente, para seis pruebas en un día. En cada prueba, cada rata pasó por una ruta de muestra en el laberinto, seguido de un intervalo de 15 segundos, seguido de una ruta de elección en el laberinto. En la ruta de muestra, la rata objeto se vio obligada a ir hacia la izquierda o hacia la derecha por la presencia de un bloque, según una secuencia pseudoaleatoria (con el mismo número de giros a la izquierda y a la derecha, y no más de dos giros consecutivos en la misma dirección). Como recompensa, estaba disponible cereal Froot Loop en el pozo de alimentos al final de la carrera, independientemente de la dirección que se tomó en virtud del bloque. En la ruta de elección, se eliminó el bloque que había estado presente en la muestra anterior y se le permitió a la rata elegir ir hacia la izquierda o hacia la derecha. Como recompensa, estaba disponible cereal Froot Loop en el pozo de alimentos al final de la carrera, solo cuando la rata había hecho una "elección correcta" eligiendo la dirección opuesta a la tomada en la muestra anterior. Después de 8 días de período de entrenamiento y prueba, cada una de las ratas alcanzó un nivel de precisión de elección asintótico, o número de elecciones correctas por número de pruebas, de aproximadamente 90 %, indicando una capacidad igual para adquisición de tareas y memoria de trabajo.

Las ratas, una vez entrenadas y probadas como se describió anteriormente, se dividieron en dos grupos de diez. Un grupo, el grupo de control, se alimentó con una dieta de control, la misma dieta diaria utilizada en el período de entrenamiento y prueba, que incluía alimentos sólidos normales y agua potable en un horario de alimentación restringido para mantener el 85 % de su peso de alimentación libre. El otro grupo se alimentó con una dieta de Mg, la misma dieta diaria con la excepción de que se usó una solución de treonato de magnesio (55 mM) en agua en lugar del agua potable, en un horario de alimentación restringido para mantener 85 % de su peso de alimentación libre. En promedio, cada una de las ratas del último grupo bebió aproximadamente 30 ml de la solución al día, que correspondía a una ingesta total de magnesio elemental asociada con el treonato de magnesio de aproximadamente 40 mg/día/ratón, o aproximadamente 133 mg/kg de peso corporal/día.

El primer día (designado día 0) de alimentación de los dos grupos, como se acaba de describir, cada rata se sometió a un ensayo preliminar de una prueba, seguido de un intervalo de 10 minutos, seguido por otra prueba, y así sucesivamente, para un total de cuatro pruebas en un día. En cada ruta, cada rata pasó por una ruta de muestra en el laberinto en T descrito anteriormente, seguido de un intervalo de 5 minutos, seguido de una ruta de elección en el laberinto. En el quinto día de alimentación de los dos grupos, según el régimen de alimentación que se acaba de describir, cada rata se sometió a otro ensayo, como se describe en relación con el ensayo preliminar, para confirmar que la rata todavía recordaba cómo completar las pruebas. Al día siguiente, el sexto día (designado día 6), y en cada sexto día a partir de entonces, de alimentación según el mismo régimen de alimentación, cada rata se sometió a 4 pruebas diarias, como se describió anteriormente. En cada día (día i) de tales pruebas, el nivel de precisión de elección, o la proporción de elecciones correctas hechas al número de pruebas en el ensayo, se determinaron para cada rata.

Se tomó un promedio del porcentaje de precisión de elección asociado con cada día de ensayo después del ensayo preliminar para el grupo de control de ratas y el grupo de ratas tratadas con Mg. La Figura 7A muestra la diferencia entre dos grupos frente al número de días en la Dieta de magnesio o la Dieta de control. Como se muestra, hubo un aumento significativo en los promedios asociados con el grupo de ratas tratadas con magnesio, comenzando alrededor

del día 12 hasta el día 24 de estar en la Dieta de Mg, con el día 24 mostrando un aumento del 25 % (valor $p < 0,05$). Fenómenos similares ocurren en animales envejecidos (17 meses) con tratamiento con magnesio (Fig. 7C).

Ejemplo 14. Efectos de treonato de magnesio en la memoria de trabajo.

5 Habiendo demostrado la mejora de la memoria de trabajo mediante el tratamiento con magnesio, se llevaron a cabo experimentos adicionales para determinar si el treonato de magnesio condujo a mejora de la memoria a largo plazo en ratas jóvenes y envejecidas usando el laberinto de agua de Morris. Para estos experimentos, se suplementó agua potable con treonato de magnesio (100 mg/kg/día) en los grupos tratados con magnesio. En resumen, la tarea del laberinto de agua de Morris se usó para estudiar el aprendizaje espacial y la memoria después de que se observara una diferencia clara en el ensayo de memoria de trabajo del laberinto en T, y el método es como se describió anteriormente, con modificaciones menores. La piscina fue un tanque metálico circular, 150 cm de diámetro, 50 cm de profundidad, llenado a una altura de 30 cm con agua. La temperatura del agua se mantuvo a ~ 22 °C. Se colocó una plataforma acrílica (15 cm de diámetro) dentro de la piscina, su superficie superior 2 cm debajo de la superficie del agua, para que una rata dentro de la piscina no pueda localizarla visualmente. La piscina estaba en un recinto circular moderadamente iluminado, hecho con cortina negra, en donde había varias señales (dos para ratas jóvenes y cuatro para ratas envejecidas) con diferentes nitidez y color externos al laberinto. Estas eran visibles desde el interior de la piscina y podrían ser utilizados por la rata para orientación espacial. Estas señales se mantuvieron sin cambios durante todo el período de ensayo.

20 Las ratas jóvenes se someten a 8 pruebas de entrenamiento con un intervalo entre pruebas de 1 hora durante un día. Para ratas viejas, la sesión de entrenamiento se dividió en dos días, 5 pruebas para el día 1 y 3 pruebas para el día 2, y el intervalo entre pruebas también es de 1 hora. Cada rata se colocó en el agua a mano, de cara a la pared de la piscina, en una de las tres posiciones iniciales. La secuencia de estas posiciones se seleccionó al azar. La plataforma se estableció en la mitad de un cuadrante, equidistante del centro y el borde de la piscina. Si la rata encontraba la plataforma, se le permitía permanecer allí durante 30 segundos y luego se devolvía a su jaula de origen. Si la rata no podía encontrar la plataforma en los 90 s, se guiaba y colocaba en la plataforma durante 30 s, la prueba finalizaba y se otorgaba la puntuación máxima de 90 s. En cada prueba, la latencia objetivo para la plataforma oculta se grabó usando un sistema de video, Ethovision (Nadulus).

30 La prueba de sonda (también el ensayo de retención de memoria) se realizó 1 hora (primera prueba de sonda) y 24 horas (segunda prueba de sonda) después de la última prueba de sesión de entrenamiento. En la prueba de sonda, se retiró la plataforma y cada rata se puso en la piscina durante 30 s. El tiempo total de permanencia en el cuadrante objetivo (donde se había ubicado la plataforma durante las pruebas de entrenamiento), así como la velocidad de natación, se midieron usando el mismo sistema de video.

40 Después de terminar la prueba de sonda, las ratas reciben un ensayo de señal parcial para acceder a su capacidad de recuperación de recuerdos basándose en información incompleta. Las primeras ratas recibieron un nuevo entrenamiento en el que la plataforma se volvió a colocar en la misma ubicación en comparación con la sesión de entrenamiento. Después de que las ratas recordaran la ubicación de la plataforma, se ajustaron las señales para que solo quedara una señal en el sistema experimental y se registró la latencia de escape de las ratas en esta circunstancia. Luego, se realizó un ensayo de señal completa y se registró la latencia de escape.

45 Para estos experimentos, las ratas y dietas fueron esencialmente las mismas que se describen en el Ejemplo 13. Durante el período de entrenamiento, el rendimiento de las ratas control y tratadas con treonato de magnesio mejoró gradualmente tanto en los dos grupos jóvenes y envejecidos (Figura 12). Sin embargo, las ratas tratadas con magnesio aprendieron más rápido que las ratas de control (ensayo ANOVA, joven: $F(7, 215) = 17,07$, $p < 0,001$, $n = 15$; envejecido: $F(7,215)=17,11$, $p < 0,001$, $n = 15$).

50 En los ensayos de sonda realizados 1 hora después del final del entrenamiento (cuando se retiró la plataforma y se permitió a las ratas buscar durante 60 segundos), los cuatro grupos de ratas (joven, joven tratado con magnesio, envejecido, envejecido tratado con magnesio) mostraron preferencia por el cuadrante de entrenamiento (joven, FIG. 13, panel izquierdo, $p < 0,001$; envejecido, FIG. 13, Panel derecho, $p < 0,001$), lo que sugiere que los grupos de jóvenes y envejecidos pueden memorizar igualmente la ubicación de la plataforma.

55 Para ensayar la memoria espacial a largo plazo de las ratas, los ensayos de sonda se retrasaron 24 horas después del entrenamiento. Las ratas de control en los dos grupos jóvenes y envejecidos perdieron su preferencia por el cuadrante de entrenamiento ($p > 0,25$), mientras que las ratas jóvenes tratadas con magnesio (FIG. 13, panel izquierdo) y envejecidas (FIG. 13, panel derecho) conservaron su preferencia de cuadrante (ratas jóvenes: $p < 0,001$; ratas envejecidas: $p < 0,01$). La visión y funciones locomotoras fueron igualmente eficaces en ambos grupos de ratas, a juzgar por la velocidad de natación y latencia de escape a una plataforma visible (ratas jóvenes: $p = 0,83$; ratas envejecidas: $p = 0,84$). Por tanto, estos resultados demuestran que el treonato de magnesio mejora significativamente el aprendizaje y la memoria dependientes del hipocampo en ratas jóvenes y envejecidas.

65 Otra función crucial de los sistemas de memoria biológica que exhiben un profundo declive durante el envejecimiento es la finalización de patrón: la capacidad de recuperar recuerdos basándose en información incompleta. Estudiamos

la dependencia del recuerdo de la memoria espacial en la integridad de las señales distales durante la prueba del laberinto de agua. Los experimentos de finalización de patrón se realizaron con ratas envejecidas que se sometieron al período de entrenamiento en laberinto de agua (Figura 14). Las ratas envejecidas tratadas con magnesio se desempeñaron mejor en condiciones de señal parcial que las ratas envejecidas de control en el laberinto de agua (Figura 14). Las ratas tratadas con magnesio tenían una latencia de escape similar en condiciones de señal completa y de señal parcial en laberinto de agua ($p = 0,75$), mientras que la latencia de escape de las ratas envejecidas de control aumentó significativamente en condiciones de señal parcial (FIG. 14, $p < 0,05$). Estos resultados indican que el tratamiento con treonato de magnesio es eficaz para mejorar el recuerdo de la memoria en ratas ancianas.

10 Ejemplo 15. Efectos de treonato de magnesio en un modelo de enfermedad de Alzheimer en ratones (AD).

En este ejemplo, se analizó el potencial para el tratamiento de AD con treonato de magnesio. Para estos experimentos, [insertar parámetros de tensión del ratón - incluir control, 6 meses/13 meses, - aquí] se utilizaron. Los ratones con AD recibieron 3 mg/día de magnesio elemental en forma de treonato de magnesio (MgT). Para estos experimentos, los ratones se ensayaron usando la prueba del laberinto de agua de Morris, como se describió esencialmente en el ejemplo previo. Los resultados se muestran en la FIG. 15.

Durante el período de entrenamiento, el desempeño de ratones de control, AD y AD tratados con treonato de magnesio mejoró gradualmente en ratones jóvenes (Figura 15, panel A). Sin embargo, los ratones AD jóvenes tratados con MgT mostraron una progresión de aprendizaje similar a ratones de control. Los ratones AD envejecidos no mostraron mejoría durante el período de entrenamiento, sin embargo, ratones de control y AD tratados con MgT mostraron mejoría durante el período de entrenamiento (Figura 15, panel C). Esto demuestra que MgT es eficaz para contrarrestar los efectos de AD durante el proceso de aprendizaje en ratones jóvenes y viejos.

Ratones jóvenes de control, ratones AD jóvenes tratados con MgT, ratones de control envejecidos y los ratones AD tratados con MgT envejecidos mostraron preferencia por el cuadrante de entrenamiento (Figura 15, paneles B y D). Estos resultados muestran varias cosas. Primero, los resultados sugieren que los grupos de jóvenes y envejecidos pueden memorizar igualmente la ubicación de la plataforma. Segundo, los resultados demuestran que el tratamiento con MgT puede contrarrestar los efectos de AD en la memoria espacial a largo plazo.

30 Ejemplo 16. Comparación de treonato de magnesio con fármacos anti-AD.

Habiendo demostrado la eficacia del tratamiento con MgT para contrarrestar los efectos de AD, se realizó una comparación con otros fármacos anti-AD. En este ejemplo, la eficacia del treonato de magnesio en el tratamiento de AD se comparó con la eficacia de otros fármacos anti-AD. Para estos experimentos, los ratones (de 13 meses de edad) y la suplementación con treonato de magnesio fueron esencialmente como se describió en el Ejemplo 14. Dos fármacos anti-AD conocidos llamados aricept y memantina se administraron por separado a los ratones. Para estos experimentos, los ratones se ensayaron para efectos en la memoria y el aprendizaje usando la prueba del laberinto de agua de Morris, como se describió esencialmente en el ejemplo previo. Los resultados se muestran en la FIG. 16.

Inicialmente, hubo poca diferencia entre ratones WT y AD que recibieron tratamiento con cualquiera de los compuestos de ensayo. Sin embargo, los ratones con AD tratados con MgT y memantina mostraron efectos similares, siendo ambos mejores para reducir los efectos de AD en la capacidad de aprendizaje que aricept (FIG. 16, paneles A y B).

45 Ejemplo 17. Correlación entre memoria a corto plazo e ingesta de magnesio en ratas envejecidas.

En este ejemplo, el efecto de la suplementación con magnesio en la memoria de reconocimiento se ensayó en ratas envejecidas (12-14 meses). Usamos ratas macho Sprague-Dawley (Charles River) experimentalmente inexpertas al comienzo de los experimentos de comportamiento. Se alojaron dos por jaula con acceso continuo a alimentos y agua con un ciclo de luz y oscuridad 12:12, con inicio de luz a las 8:00 a.m. La ingesta total de magnesio/rata se determinó sumando la suma de magnesio de los alimentos y el suplemento de magnesio (treonato de Mg) en su agua potable.

Las ratas se ensayaron para la memoria de reconocimiento usando una prueba de reconocimiento de objetos con una sola exposición al objeto durante el entrenamiento. La tarea se basa en la tendencia natural de los roedores a explorar nuevos objetos y pone a prueba la capacidad de memoria de los animales para distinguir objetos nuevos frente a objetos familiares. Este tipo de memoria exhibe una disminución asociada a la edad y correlaciona con disminuciones en la plasticidad sináptica.

En resumen, las ratas se habituaron primero individualmente al personal y luego al campo abierto durante 2 semanas. Luego se permitió a las ratas explorar dos objetos idénticos colocados en la arena en lugares fijos hasta que acumularon 30 segundos de tiempo total de inspección (donde esto se define como exploración activa, olfatear o tocar el objeto con la nariz y las patas delanteras) o durante un máximo de 20 min. La rata se devolvió a la arena para la prueba de retención y se le permitió explorar durante otros 30 segundos. Los intervalos de retención fueron de 10 minutos para el ensayo de memoria a corto plazo. Los objetos se limpiaron a fondo entre las pruebas con una solución de etanol al 20 % para garantizar la ausencia de señales olfativas. Los objetos particulares para una prueba dada se determinaron al azar, pero cada objeto se usó para una sola prueba por rata. La memoria del objeto familiar está

asociada con una mayor exploración del nuevo objeto.

Como se muestra en la FIG. 19, en comparación con la rata en el grupo de control (indicada por cuadrados abiertos; n = 10) el animal con tratamiento con compuesto Mg (indicado por cuadrados rellenos; n = 9) muestra una mayor preferencia de exploración por el objeto nuevo, sugiriendo la mejora de su memoria a corto plazo. Más importante, El grado de mejora está fuertemente correlacionado con la cantidad de suplemento de Mg que ingieren ($p < 0,01$). Este experimento muestra claramente que los animales con mayor ingesta total de magnesio tienen mejor memoria a corto plazo.

10 Ejemplo 18. Correlación entre memoria a corto plazo y concentración plasmática de magnesio en ratones con AD.

En este ejemplo, se determinó la correlación entre la memoria a corto plazo y la concentración plasmática de magnesio en ratones con AD. El nuevo ensayo de reconocimiento de objetos se utilizó para evaluar la memoria a corto plazo de ratones con AD que reciben tratamiento con magnesio. El procedimiento experimental es similar al descrito en el Ejemplo 16, excepto que se usaron cuatro objetos (tres antiguos y uno nuevo) en cada ensayo. La preferencia de exploración al objeto nuevo en ratones con AD correlaciona linealmente con sus valores de magnesio en plasma (n = 11, $p < 0,05$). Los resultados se muestran en la FIG. 20.

La importancia de los ejemplos 16 y 17 es que, por primera vez, establecimos que la mejora de la función cognitiva está correlacionada linealmente con la ingesta de magnesio, que, a su vez, correlaciona linealmente con el nivel de magnesio en sangre. Estos resultados son inesperados, ya que era igualmente razonable esperar que solo cuando la ingesta de magnesio o los niveles de magnesio en la sangre alcanzan un cierto nivel umbral se puede mejorar la función cognitiva. Además, sin estos descubrimientos, el experto en la materia no sabría en qué medida se puede mejorar la función cognitiva de un animal. Nuestros datos sugieren que la ingesta de magnesio debe ser tan alta como sea práctico siempre que la ingesta no cause diarrea y el nivel de magnesio en sangre no exceda el límite superior del intervalo de distribución normal de magnesio en sangre (es decir, induzca efectos de hipermagnesemia). Por tanto, en este documento presentamos los fundamentos para determinar el intervalo y el régimen de dosificación óptimos para cualquier compuesto de magnesio adecuado que mantenga las concentraciones de magnesio en sangre en el extremo superior del intervalo de distribución normal de magnesio en sangre para una especie animal dada.

30 Ejemplo 19. Correlación entre motilidad física de ratones con AD de manera dependiente de la dosis.

En este ejemplo, demostramos la correlación entre la motilidad física de ratones con AD de manera dependiente de la dosis. El movimiento de los ratones durante el ensayo del laberinto de agua (similar al ensayo descrito en el Ejemplo 8 anterior) se monitorizó con una cámara de video. La velocidad de natación de cada ratón se calcula a partir del análisis desactivado. Los resultados se muestran en la FIG. 21. Como puede observarse a partir de estos resultados, el tratamiento con magnesio de ratones con AD después de 7 meses de tratamiento (Figura 21, panel izquierdo) y 15 meses de tratamiento (Figura 21, panel derecho) dio como resultado una movilidad mucho mayor durante la prueba del laberinto de agua.

40 Ejemplo 20. Mejora sostenida de funciones de aprendizaje y memoria de ratones con AD que reciben suplementación de magnesio.

En este ejemplo, la capacidad de la suplementación de magnesio para mantener la mejora del aprendizaje y las funciones de memoria de los ratones con AD. Un grupo de 10 ratones que se alteraron genéticamente para presentar síntomas de enfermedad de Alzheimer (AD) se alimentaron con una dieta de magnesio (una dieta de alimentos sólidos normales y una solución de treonato de magnesio y agua). La concentración de treonato de magnesio en la solución fue tal que el consumo de una cantidad normal de la solución correspondió a una ingesta total de magnesio elemental asociado con el treonato de magnesio de aproximadamente 3 mg/día/ratón. Otro grupo, el grupo de control, de 10 ratones que se alteraron genéticamente para presentar síntomas de AD se alimentaron con una dieta de control, (una dieta de alimento sólido n.º 1 y agua).

En el último día de los 60 días de las dietas descritas, cada grupo de ratones se entrenó y probó según una prueba modificada del laberinto de agua de Morris (Morris *et al.*, Nature 297,681-683 (1982)), como se describe a continuación. La piscina utilizada fue una piscina de agua en un tanque metálico circular (150 cm de diámetro y 50 cm de profundidad) que tenía una altura de agua de 30 cm y una temperatura del agua que se mantenía a 22 °C. La piscina se colocó en un área moderadamente iluminada y rodeada por una cortina negra. Se colocó una plataforma acrílica (15 cm de diámetro) a 2 cm por debajo de la superficie del agua en la mitad de un cuadrante de la piscina, equidistante del centro y el borde de la piscina. Fuera de la piscina, se colocaron señales para que fueran visibles para un ratón en el laberinto, permitiendo que un ratón la usara como punto de referencia para orientación espacial. Las señales permanecieron sin cambios durante todo el período de ensayo.

En el primer día del período de entrenamiento y prueba, el agua en la piscina era transparente, tal que la plataforma fuera visible. Cada ratón se entrenó para nadar hacia la plataforma y para pararse en la plataforma para no sumergirse en la piscina. Cada ratón se sometió a una prueba, seguido de un intervalo de 1 hora, seguido por otra prueba, y así sucesivamente, durante cinco pruebas. En cada prueba, el ratón sujeto se colocó a mano en la piscina de agua en

una posición inicial o de liberación que se seleccionó aleatoriamente entre tres posibles posiciones iniciales. El ratón necesitaba encontrar la plataforma para no sumergirse en la piscina. Si el ratón encontraba la plataforma, se le permitía permanecer allí durante 30 segundos antes de regresar a su jaula de origen. La cantidad de tiempo que tardó el ratón en encontrar la plataforma, denominada "latencia de escape", se registró para cada ensayo. En el segundo día del período de entrenamiento y prueba, se añadió una pequeña cantidad de leche al agua en la piscina, de modo que la piscina era opaca y la plataforma ya no era visible. Cada ratón se sometió a una prueba, seguido de un intervalo de 1 hora, seguido por otra prueba, y así sucesivamente, durante cinco pruebas. Cada ensayo fue como se describió para el primer día del período de entrenamiento y prueba. Una vez más, cada ratón sujeto colocado en la piscina necesitaba encontrar la plataforma para no sumergirse en la piscina. La cantidad de tiempo que tardó el ratón en encontrar la plataforma o latencia de escape, se registró y tomó como una medida de la memoria espacial a corto plazo del ratón y la capacidad de aprendizaje. Una medida de latencia de escape más baja se asoció con una mejor capacidad de aprendizaje y memoria. Si el ratón no pudo encontrar la plataforma en 90 segundos, se guió y colocó en la plataforma durante 30 segundos, después de lo cual se terminó la prueba y se le dio al ratón una puntuación de latencia de escape máxima de 90 segundos para la prueba.

Los dos grupos de ratones se sometieron a más días de entrenamiento y prueba de la manera descrita anteriormente para el segundo día del período de entrenamiento y prueba. Se calculó una latencia de escape media asociada con los cinco ensayos para cada grupo de ratones para cada uno de los días 2-6 del período de entrenamiento y prueba. En la Figura 15 (paneles A y C) se muestra una representación gráfica de estos resultados de latencia de escape promedio representados frente al día asociado del período de entrenamiento y ensayo. Como se muestra, a medida que aumentaron los días de entrenamiento y prueba, la latencia de escape media disminuyó para cada grupo de ratones. Como también se muestra, en y después del tercer día del período de entrenamiento y prueba, los ratones en el grupo de dieta enriquecida con magnesio superaron a los ratones en el grupo de control.

Para verificar los efectos prolongados del tratamiento con compuestos de magnesio, los ratones con AD tratados con magnesio estuvieron con dieta de magnesio continuamente. Las capacidades de aprendizaje de tres de los ratones se evaluaron mediante la prueba del laberinto de agua 10 meses después de comenzar la dieta. Los ratones con AD no logran encontrar la plataforma oculta por completo, mientras que los ratones de tipo natural y los ratones con AD con tratamiento con magnesio aún pueden encontrar la ubicación de la plataforma oculta rápidamente (datos no mostrados). Estos resultados muestran que el tratamiento con magnesio sigue siendo eficaz después de un tratamiento a largo plazo.

Finalmente, incluso después de 15 meses de tratamiento con magnesio (mediante las dietas descritas anteriormente), la memoria a corto plazo de los ratones con AD (medida usando una nueva prueba de reconocimiento de objetos como se describió anteriormente) seguía siendo tan buena como la de los ratones de control de tipo natural, mientras que los ratones con AD sin tratamiento con magnesio tienen muy poca memoria a corto plazo (datos no mostrados).

Ejemplo 21. Efectos de alivio de suplementación de magnesio en depresión.

En este ejemplo, se utilizó un ensayo de natación forzada (FST) para evaluar los efectos antidepresivos del compuesto de magnesio. FST es la herramienta más utilizada para evaluar la actividad antidepresiva preclínicamente. El ensayo sigue el método descrito por Porsolt *et al.*, *Nature*, 266: 730-2 (1977) con una pequeña modificación para aumentar su sensibilidad (Cryan *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 23:238-45 (2002)). Los animales se colocaron individualmente en cilindros de vidrio (50 cm de altura; 20 cm de diámetro) que contiene 40 cm de agua a 22 °C. Después de 15 min, se transfirieron a un ambiente de secado a 30 °C durante 30 minutos (fase previa al ensayo). Los animales se devolvieron al cilindro 24 h más tarde durante 5 minutos (fase de ensayo), y esta sesión se grabó con una cámara de video. Se usó agua reciente para cada rata y se limpió el cilindro. Los experimentos se realizaron entre las 10:00 a.m. y las 3:00 p. m. La observación de las cintas de video se realizó por un investigador que desconocía el tratamiento recibido por los animales y se midió el tiempo de inmovilidad. Una rata se consideró inmóvil cuando flotaba y hacía solo los movimientos necesarios para mantener sus fosas nasales por encima de la superficie del agua. Además, el comportamiento de los animales durante la fase de prueba se dividió en natación, escalada e inmovilidad durante intervalos de 5 segundos, luego los datos se analizaron como se describe (Cryan *et al.*, 2002).

Se observó una reducción significativa en la inmovilidad de los animales tratados con treonato de magnesio en comparación con los controles después del consumo crónico de treonato de magnesio. De forma interesante, el tiempo de inmovilidad de los animales tratados con treonato de magnesio correlacionó significativamente con la ingesta de treonato de magnesio (Figura 22). Estos resultados muestran que, como el efecto en la función cognitiva, el magnesio tiene un efecto antidepresivo también de forma dependiente de dosis. El resultado sugiere que el intervalo de dosis y régimen óptimos para un compuesto de magnesio para mejorar la función cognitiva son igualmente aplicables a la utilización de magnesio como antidepresivo.

Ejemplo 22. Mayor longevidad de *Drosophila* que recibe treonato de magnesio.

Para examinar el efecto del magnesio en la longevidad de un animal, dos cepas endogámicas de laboratorio estándar de moscas *Drosophila* de tipo salvaje 2U y Canton S (CS), se alimentaron con treonato de magnesio (MgT). Las moscas se criaron en botellas o viales mantenidos a 25 °C y 65 % de humedad en un ciclo de 12 horas de luz/12 horas

de oscuridad. La línea 2U se crió en el medio de mosca de laboratorio estándar de Cold Spring Harbor. La línea CS se crió en cultivo de densidad estándar en medio de mosca de laboratorio estándar. Los medios suplementados con magnesio se prepararon agregando MgT a medios fundidos normales agitados vigorosamente a 70 °C. La concentración final de MgT en los alimentos para la línea 2U fue 80, 160, 240 y 400 ug/g, respectivamente, mientras que la concentración final de compuesto en los alimentos para la línea CS fue de 100, 200, 300 y 500 ug/g, respectivamente. Las moscas se criaron inicialmente en botellas de plástico transparentes de 30 ml que contenían 4 ml de medio alimenticio. Las moscas recién nacidas el día de la eclosión se transfirieron a un medio que contenía diferentes concentraciones de MgT durante 2 días para el apareamiento. Tras ello, las moscas macho y hembra se transfirieron a viales (20/vial) bajo anestesia ligera con CO₂. Hubo alrededor de 200 moscas en cada tratamiento. Las moscas se transfirieron a viales que contenían medio reciente cada 2 días y las muertes se puntuaron diariamente. Los datos se representaron como tasa de supervivencia frente al tiempo (figura 23) o como porcentaje de cambio de esperanza de vida frente a veces en la cantidad de aumento de magnesio en los alimentos (figura 24) de múltiples pruebas.

Los resultados sugieren que el beneficio de la suplementación con magnesio no se limita a la función cognitiva, sino que mejora la salud general del animal. También sugiere que existe un intervalo óptimo de dosificación de magnesio. Una dosis o un nivel de magnesio corporal demasiado altos pueden disminuir el beneficio o incluso causar daño. Por tanto, estos datos también brindan apoyo adicional para establecer el intervalo óptimo de suplementación que rinde beneficios para la salud.

Ejemplo 23. Medición de concentración de magnesio en plasma, suero u orina.

En este ejemplo, desarrollamos un nuevo método para determinar las concentraciones fisiológicas de magnesio. Los datos discutidos anteriormente demuestran que un nivel de magnesio corporal relativamente alto es importante para obtener el máximo beneficio para la salud, pero un nivel de magnesio demasiado alto puede ser dañino. Por tanto, es deseable que una persona tome la cantidad correcta de un suplemento de magnesio para alcanzar el nivel de magnesio corporal deseado. Para hacer esto, deben cumplirse dos requisitos. El primero es una forma fiable de evaluar el nivel de magnesio corporal. El segundo es una técnica de suplementación de magnesio eficaz y controlable. Aquí divulgamos el método derivado de los datos que hemos recopilado, que proporcionó la información que nos permitió cumplir ambos requisitos.

Hemos descubierto que después de una comida, el nivel de magnesio en sangre (tal como $[Mg]_{\text{plasma}}$) aumenta rápidamente, alcanzando un pico y luego volviendo a un nivel de referencia. Es el nivel basal de concentración de magnesio en sangre (" $[Mg]_{\text{basal}}$ ") lo que indica el estado del magnesio corporal. La concentración de magnesio en o cerca del pico es muy variable, dependiendo de la cantidad y tipo de alimento ingerido. Por tanto, si se mide el magnesio en sangre después de una comida, es probable que el valor sea demasiado alto y de naturaleza variable. La mayoría de las pautas clínicas para medir el magnesio en sangre indican que no es necesario ayunar antes de tomar una muestra de sangre. Esto puede explicar, al menos en parte, la gran disparidad en los intervalos normales informados de concentración de magnesio en sangre para sujetos sanos y no saludables.

La importancia de nuestro hallazgo es doble. Primero, la concentración basal de magnesio en sangre medida después de 12 horas de ayuno refleja mejor el verdadero estado del magnesio corporal. Segundo, los suplementos de magnesio deben tomarse preferentemente entre comidas, y lo más preferentemente antes de acostarse. El suplemento es preferentemente una forma líquida, o más preferentemente una forma sólida de liberación lenta. La razón subyacente es que cuando la concentración de magnesio en la sangre alcanza su punto máximo, la mayor parte del magnesio se excreta en la orina a través de los riñones. Por tanto, es preferente escalonar los tiempos de comida y los tiempos de suplementación para lograr una concentración de magnesio en sangre más sostenida, permitiendo más tiempo para que el magnesio en sangre se distribuya a los tejidos. Incluso más preferentemente, la suplementación con magnesio se toma antes de acostarse.

El estado del magnesio corporal puede evaluarse de una de muchas maneras o en una combinación de varias formas. Otros indicadores de estado del magnesio corporal y métodos de detección incluyen los siguientes: 1) magnesio ionizado intracelular en eritrocitos; 2) contenido óseo de magnesio; 3) concentración de magnesio en el líquido cefalorraquídeo; 4) ensayo de magnesio sublingual (por ejemplo, el uso del "Exatest" es una prueba utilizada, por ejemplo, durante cirugía cardíaca para determinar los niveles celulares de magnesio); 5) magnesio libre intracelular; y 6) espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Véase Buchli y Duc, Magn. Reson. Med. 32:47-52 (1994).

Para este ejemplo, se usó Calmagita, un colorante quelante de Mg^{2+} , para medir $[Mg]_{\text{plasma}}$ y $[Mg]_{\text{orina}}$ en una solución alcalina (pH > 11) (Véase, por ejemplo, Khayam-Bashi, *et al.*, Clin. Chem. 23: 289-91 (1977); Abernethy y Fowler, Clin. Chem. 28: 520-22 (1982); y Liedtke y Kroon, Clin. Chem. 30: 1801-4 (1984)). Tras unirse a Mg^{2+} , el colorante azul de Calmagita forma un complejo Calmagita- Mg^{2+} de color rosa con una absorción máxima a 520 nm. De acuerdo con la ley de Lambert-Beer, la concentración de Mg^{2+} entre 0-2,5 mM tiene una correlación lineal con el valor de absorbancia a 520 nm. Por tanto, $[Mg^{2+}]$ en una muestra puede obtenerse a partir de la absorbancia a 520 nm y una curva estándar.

Para todas las mediciones de $[Mg^{2+}]$ en este estudio, una solución de trabajo de Calmagita que contiene EGTA, cloruro de estroncio y AMP, se preparó según las referencias citadas anteriormente. El fin de agregar EGTA, cloruro de

estroncio y AMP fue eliminar la interferencia de calcio y hierro. Primero se generó una curva estándar utilizando una serie de soluciones de $MgSO_4$ o $MgCl_2$ con concentraciones conocidas (soluciones estándar). Se añadió un pequeño volumen (50 μ l) de una solución estándar a 2 ml de solución de trabajo de colorante en una cubeta de cuarzo. Después de una breve incubación, se midió la absorbancia de la solución a 520 nm para dar A_1 utilizando un espectrofotómetro Beckman Uv/Vis 530. Posteriormente, se añadieron 5 μ l de solución de EDTA 150 mM a la solución anterior, seguido de 1 minuto de incubación para romper el complejo Magnesio-Calmagita. La solución se incubó hasta que la absorbancia a 520 nm se estabilizó. Este valor de absorbancia estable, A_2 , fue la absorbancia de fondo. Se generó una curva estándar representando (A_1-A_2) frente a $[Mg^{2+}]_{est\acute{a}ndar}$. Las muestras de plasma u orina se midieron según el mismo procedimiento utilizado para generar la curva estándar, excepto que las muestras de orina se diluyeron, si fue necesario, por debajo de 2,5 mM. Las concentraciones de magnesio de las muestras se obtuvieron de los valores (A_1-A_2) y la curva estándar. La biodisponibilidad de tres composiciones de magnesio, diglicinato de magnesio, gluconato de magnesio y gluconato de magnesio en la leche (a 0,8 mg/ml), se compararon en tres hombres voluntarios sanos. Antes de que comenzara la suplementación con magnesio, se recogieron muestras de orina de los voluntarios durante 2 días. Luego, se pidió a los voluntarios que tomaran cualquiera de las tres composiciones de magnesio en una cantidad de 200 mg de magnesio cada vez dos veces al día durante 2 días, durante el que se recogieron muestras de orina. Todas las muestras de orina se analizaron para determinar su contenido de magnesio utilizando el método de colorante como se describió anteriormente. La excreción urinaria acumulada de magnesio se usó para determinar la biodisponibilidad (tasa de absorción de magnesio) de cada composición de magnesio según el procedimiento informado utilizando la siguiente fórmula (Drenick, E.J., *et al.*, J Clin Endocrinol Metab, 1969. 29(10): pág. 1341-8; Lim & Jacob, Metabolism, 1972. 21(11): pág. 1045-51):

$$k_x = (Mg_u^2 - Mg_u^1)/dosificación$$

donde k_x es la tasa de absorción de magnesio; Mg_u^2 es la cantidad de magnesio en orina de 2 días con suplemento de magnesio Mg_u^1 es la cantidad de magnesio en orina de 2 días sin suplementación de magnesio; y *dosificación* es la cantidad diaria de magnesio ingerida.

La comparación de la biodisponibilidad de varios compuestos de magnesio que utilizan esta metodología se determinó en varios sujetos humanos. Recogimos datos para gluconato de magnesio + leche, diglicinato de magnesio y gluconato de magnesio. Los resultados se muestran en la FIG. 25. Para comparación, la disponibilidad de otros compuestos de magnesio determinados por otros también se muestra en la FIG. 25. Véase Muhlbauer, *et al.*, Eur. J. Clin. Pharmacol., 40:437-8 (1991); véase también Bohmer, *et al.*, Magnes. Trace Elem. 9: 272-8 (1990). Este estudio demuestra que existen diferencias en la biodisponibilidad entre el magnesio emparejado con diferentes contraiones y que, para algunos contraiones, el suministro de magnesio con leche mejora la biodisponibilidad.

Ejemplo 24. Medición de concentración de magnesio en plasma, suero u orina.

Dos grupos de 6 ratones con AD fueron alimentados cada uno con una dieta de magnesio (grupo de ensayo) y una dieta normal (grupo de control) a los 5 meses de edad, respectivamente, como se describió anteriormente. La función cognitiva de los dos grupos de animales se evaluó a los 21 meses de edad utilizando el nuevo ensayo de reconocimiento de objetos que se describió anteriormente. Después del ensayo, los animales se anestesiaron con 10 % de hidrato de cloral (4 μ l por gramo) y luego perfundieron transcardialmente con PBS helado (pH 7,4, sin $CaCl_2$ y $MgCl_2$) y 4 % de paraformaldehído. A continuación, se extrajo inmediatamente todo el cerebro de cada animal y se fijó posteriormente en paraformaldehído al 4 % a 4 °C durante 2 horas a temperatura ambiente. Se cortó la parte del tronco encefálico de todo el cerebro en una tapa limpia para platos y luego se colocó en un tubo de 15 ml para medir el peso del tejido. Se agregaron ocho ml de ácido nítrico concentrado a cada tejido que contenía tupe. Los tubos se colocaron luego en un horno de microondas de digestión de muestras para digerir las muestras usando un procedimiento de digestión de tres etapas programado según la tabla 1.

Tabla 1. Etapas de digestión por microondas

Etapa	Potencia (W)	Tiempo de calentamiento (min)	Presión (Psi)	Temperatura máxima (°C)	Tiempo de mantenimiento (min)
1	1200	6	800	120	2
2	1200	3	800	150	2
3	1200	5	800	180	20

Las soluciones pelúcidas formadas después de la digestión se enfriaron a temperatura ambiente y luego cada una se transfirió a un vaso de precipitados separado con agua NanoPure. El ácido nítrico en los vasos se eliminó por evaporación a 170 °C. El residuo en cada vaso de precipitados se volvió a diluir a 25 ml en un matraz volumétrico. Los contenidos de magnesio de las soluciones se determinaron por espectroscopía de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente (ICP-OES). (IRIS, Intrepid II XSP, Thermo Electron, USA). De la cantidad total de magnesio en cada solución y el peso de la muestra de tejido, se obtuvo la concentración de magnesio del tronco encefálico.

La correlación entre la concentración de magnesio cerebral y la ingesta diaria de magnesio o entre el nivel de función cognitiva y la concentración de magnesio cerebral se representó y se muestra en la FIG. 26. El panel A demuestra la

correlación entre la concentración de magnesio en el cerebro (mg de magnesio por gramo de tejido) y la cantidad de ingesta diaria de magnesio (mg de magnesio por gramo de peso corporal). El panel B demuestra la correlación entre la memoria a corto plazo (según lo evaluado por el nuevo ensayo de reconocimiento) y la concentración de magnesio en el cerebro. Como puede observarse a partir de estos resultados, descubrimos que la cantidad de magnesio ingerido en ratones con AD correlaciona linealmente con la cantidad de magnesio cerebral, que a su vez se correlaciona linealmente con el nivel de la función cognitiva. Estos datos sugieren fuertemente una relación causal entre la elevación del nivel de magnesio cerebral y la mejora de la función cognitiva.

Ejemplo 25. Medición de concentración de magnesio en plasma, suero u orina.

Otra forma de definir la biodisponibilidad de una composición de magnesio es la capacidad de la composición para suministrar magnesio a los tejidos. De muchas maneras, este es el criterio final para juzgar la biodisponibilidad de una composición de magnesio. El mero suministro de magnesio al torrente sanguíneo no garantiza que el magnesio entre en los tejidos correctos porque el magnesio recién absorbido puede simplemente excretarse por la orina. Como se muestra en el ejemplo previo, para mejorar la función cognitiva, es importante que el magnesio se suministre al cerebro.

El treonato de magnesio es mejor para dirigir el magnesio al cerebro, en comparación con el gluconato de magnesio en la leche como se muestra en la FIG. 27A. Este es un hallazgo sorprendente ya que otros estudios indican que el gluconato de magnesio en la leche tiene una mayor biodisponibilidad para la sangre que el treonato de magnesio (datos no mostrados). Los datos de comportamiento animal también respaldan que el treonato de magnesio es mejor que el gluconato de magnesio en la leche para suministrar magnesio al cerebro. FIG. 27B muestra que las ratas que recibieron suplementos de treonato de magnesio en agua (como se describió anteriormente) en la cantidad indicada mostraron una mejora notable en su memoria a corto plazo en un nuevo ensayo de reconocimiento de objetos (como se describió anteriormente). FIG. 27C muestra que las ratas que recibieron gluconato de magnesio disuelto en la leche no demostraron ninguna mejora en la función de memoria a corto plazo en un ensayo de reconocimiento de objetos nuevos.

Estos datos indican que la eficacia de aumentar el magnesio cerebral mediante un compuesto de magnesio dado es deseable para mejorar la función de memoria de los animales. Además, los datos sugieren que el contraión treonato puede facilitar la absorción de magnesio por los tejidos, particularmente tejidos cerebrales. Por tanto, además del uso de treonato de magnesio para complementar el magnesio, la utilización diferencial de las composiciones de magnesio-contraión puede producir una variedad de otros métodos posibles para aumentar la absorción de magnesio por los tejidos diana. Por ejemplo, se puede usar un treonato no magnésico en combinación con cualquier otro compuesto de magnesio adecuado para una biodisponibilidad mejorada del compuesto. Ejemplos de compuestos de treonato no magnésicos incluyen, aunque sin limitación, treonato de sodio, treonato de potasio, ácido treónico, treonato de calcio. Alternativamente, se puede usar un compuesto de treonato precursor de la misma manera. Ejemplos de dicho compuesto de treonato precursor incluyen, entre otros, ascorbato y un éster de treonato. El ascorbato se metaboliza en el cuerpo para formar treonato, mientras que un éster de treonato, tal como éster etílico de treonato puede hidrolizarse en el cuerpo para formar treonato. Cuando se usa un treonato o un compuesto de treonato precursor para mejorar la biodisponibilidad de otro compuesto de magnesio, los dos compuestos pueden combinarse o no combinarse físicamente. Cuando se toman por separado, pueden tomarse al mismo tiempo o en momentos separados.

Ejemplo 26. Medición de la concentración de magnesio en ayunas para determinar los niveles de suplementos.

Este ejemplo proporciona un método de la presente invención desarrollado para aumentar $[Mg]_o$, la concentración de Mg^{2+} en el compartimento extracelular, a un nivel diana predeterminado. Este cambio de $[Mg]_o$ logra una mejora de diversas funciones fisiológicas.

A diferencia de sodio o calcio, no parecen existir mecanismos homeostáticos hormonales importantes para regular el magnesio sérico. El intervalo normal es el resultado de un equilibrio entre la absorción gastrointestinal y renal y los procesos de excreción. Para este fin, analizamos el flujo de entrada y salida de magnesio en un modelo de múltiples compartimentos. La descripción del modelo multicompartimento se da a continuación:

Mg_f es la cantidad de magnesio absorbida a través de alimentos cada día, $[Mg]_o$ es la concentración de Mg^{2+} en el compartimento extracelular, $[Mg]_i$ es la concentración de Mg^{2+} en el compartimento intracelular, Mg_u es la excreción diaria de Mg del riñón, Mg_s es la pérdida diaria de magnesio a través del sudor, y k_{+i} y k_{-i} son las constantes de velocidad del Mg^{2+} que rigen el intercambio entre $[Mg]_o$ y $[Mg]_i$. En condiciones de equilibrio, el flujo neto (todo representado por la cantidad total para un día) de $[Mg]_o$ a $[Mg]_i$ es cero, es decir, la entrada y la salida se equilibran perfectamente:

$$Mg_f = Mg_u ([Mg]_o^1) + Mg_s \quad (1)$$

A continuación, describimos el caso, donde se decide aumentar $[Mg]_o^1$ al valor más alto $[Mg]_o^2$. Para conseguir este objetivo, en el equilibrio se necesita tomar exactamente suficiente suplemento absorbido Mg_{su} para cubrir las pérdidas adicionales

$$Mg_f + Mg_u = Mg_u([Mg]_o^2) + Mg_s, \quad (2)$$

5 donde $Mg_u([Mg]_o^2)$ es el Mg en la orina después de que se haya añadido el suplemento de Mg y se haya alcanzado el nuevo equilibrio. Si reorganizamos la ecuación, obtenemos $Mg_f - Mg_s + Mg_{su} = Mg_u([Mg]_o^2)$ y $Mg_f - Mg_s = Mg_u([Mg]_o^1)$. Esto conduce a

$$Mg_{su} = Mg_u([Mg]_o^2) - Mg_u([Mg]_o^1). \quad (3)$$

10 Para calcular Mg_{su} requerido para lograr $[Mg]_o^2$ se necesita determinar la relación entre $[Mg]_o$ y Mg_u . Relación entre $[Mg]_o$ y Mg_u

En el riñón, el Mg en la sangre se filtra mediante el glomérulo y se reabsorbe en células tubulares. La cantidad de Mg filtrado es el producto de la tasa de filtración glomerular (GFR), $[Mg]_o$ y el peso molecular del Mg (M_{mw})

$$15 \quad (GFR \cdot [Mg]_o \cdot M_{mw}).$$

El magnesio filtrado se reabsorbe en los túbulos renales. Cuando $[Mg]_o$ está por debajo de cierto punto, el riñón es capaz de retener todo el Mg filtrado y Mg_u es casi cero. En este momento, la excreción de magnesio en la orina parece correlacionar linealmente con $[Mg]_o$. Para cuantificar este proceso, estudiamos la relación entre $[Mg]_o$ y Mg_u en 3 voluntarios humanos. Se tomaron muestras de sangre y orina de magnesio cada cuatro horas durante el ayuno. Sus relaciones se representan en la FIG. 28A. Evidentemente, la relación entre el magnesio en orina y $[Mg]_o$ es lineal.

25 A partir de estos datos, se puede obtener una fórmula empírica que predice la relación general entre $[Mg]_o$ y Mg_u en el intervalo fisiológico diario pertinente de 0,7-0,85 mM, es decir, el intervalo alcanzado sin ayuno prolongado. Definimos $[Mg]_o$ en el punto donde las pérdidas de orina tienden a cero para que sea $[Mg]_{basal}$. La excreción de Mg a través del riñón podría considerarse entonces proporcional a $[Mg]_o - [Mg]_{basal}$. Por tanto, para un determinado GFR y un período de tiempo (T (hora)), obtenemos

$$30 \quad \frac{Mg_u([Mg]_o)}{GFR \cdot T_s} = Mg_{mw} \cdot k_e \cdot ([Mg]_o - [Mg]_{basal}) \quad (4)$$

Donde k_e es la constante de proporcionalidad, que define fisiológicamente la tasa de pérdida de Mg a través de los riñones en un $[Mg]_o$ dado. El ajuste de datos con la ecuación 4 parece suficiente para predecir la relación entre $[Mg]_o$ y $[Mg]_u$ (Figura 28A).

35 Combinando las ecuaciones 3 y 4, la cantidad de Mg neta necesaria como suplemento para lograr un mayor $[Mg]_o$ puede predecirse mediante la siguiente ecuación:

$$40 \quad Mg_{su} = GFR \cdot T \cdot Mg_{mw} \cdot k_e \cdot ([Mg]_o^2 - [Mg]_o^1) \quad (5)$$

Para un compuesto de Mg X con biodisponibilidad de k_x , la cantidad de compuesto de Mg que se necesita tomar es

$$Mg_x = Mg_{su} / k_x.$$

45 Aplicando lo anterior a la rutina seguida por los usuarios para determinar el estado inicial de Mg, la elección de la cantidad correcta de suplemento y el ciclo de retroalimentación para lograr el resultado deseado:

- 1) Determinar el estado de Mg corporal: usando $[Mg]_{plasma}$ a las 9:00 a.m. antes del desayuno y después de ayunar 12 horas.
- 2) Decidir el $[Mg]_{plasma}$ diana
- 50 3) Cálculo de k_e y $[Mg]_{basal}$ utilizando los siguientes procedimientos:

- a. Día uno: Medir $[Mg]_{plasma}$ a las 9:00 a.m. antes del desayuno y recoger Mg_u de 8:30 a.m. a 10:30 a.m.
- b. Medir $[Mg]_{plasma}$ a las 3:00 p.m. y recoger Mg_{tu} de 2:30 p.m. a 4:30 p.m. (2-4 horas después del almuerzo en el pico esperado de $[Mg]_{plasma}$ y Mg_u).
- 55 c. Día dos: Tomar 300 mg de gluconato de magnesio disuelto en 200 ml de leche a las 12:00 p.m. con comida normal. Medir $[Mg]_{plasma}$ a las 3:00 p.m. y recoger Mg_u de 2:30 p.m. a 4:30 p.m.
- d. De las muestras de sangre y orina, se puede determinar GFR medio para cada par de muestras de sangre y orina.
- e. Representar los datos recogidos y ajustarlos con una ecuación lineal

$$60 \quad \frac{Mg_u([Mg]_o)}{GFR \cdot T_s} = Mg_{mw} \cdot k_e \cdot [Mg]_{plasma} + b$$

f. Finalmente,

$$[Mg]_{basal} = -b / (Mg_{mw} \cdot k_c) \quad (6)$$

g. Véase la FIG. 28B

5 4) Dosificación óptima:

Con los parámetros determinados a partir de los procedimientos anteriores, se puede calcular la dosis adecuada con las siguientes ecuaciones.

$$Mg_x = GFR \cdot T \cdot Mg_{mw} \cdot k_e \cdot ([Mg]_0^2 - [Mg]_0^1) / k_x \quad (7)$$

10

Las predicciones para tres sujetos humanos que utilizan este método se muestran en la Tabla 2.

Suj.	GFR	Tiempo	[Mg]basal	[Mg]inicial	[Mg]final	ke	U inicial	U final	Mgsu	Kx	MgX
L	7,5	24	0,67	0,78	0,88	0,19	93	175	82	0,3	273
Z	7,5	24	0,69	0,78	0,88	0,28	112	233	122	0,3	405
LX	7,5	24	0,72	0,77	0,88	0,51	118	364	246	0,3	820

15

5) La forma más eficaz de carga: Una forma de liberación sostenida de compuesto de Mg (en 12 horas) tomadas antes de acostarse.

6) procedimientos de verificación:

20

a. Un estudio anterior sugiere que se requieren de 6 a 18 días para establecer el equilibrio luego de los cambios en la ingesta de magnesio. Recomendamos verificar el estado corporal de Mg 1 mes después del inicio de la ingesta diaria de suplementos de Mg, suponiendo que el estado de Mg ya ha alcanzado aproximadamente el nuevo equilibrio. $[Mg]_{plasma}$ y Mg en orina se tomarán usando el mismo procedimiento que se detalla en la etapa 3a **sin tomar suplemento de Mg en el día antes del ensayo**. Si la dosificación es apropiada, $[Mg]_{plasma}$ será próximo a (+/- 10 %, más exactamente +5 % a -15 % del valor correcto, ya que el enfoque es desde abajo) hasta el nivel deseado y Mg_u será próximo a

25

$$Mg_u = GFR \cdot T \cdot Mg_{mw} \cdot k_e \cdot ([Mg]_0^2 - [Mg]_{basal})$$

30

b. Si $[Mg]_{plasma}$ y Mg_u se desvían de los valores diana, el error probablemente se deba a una estimación inexacta de k_x . Como la biodisponibilidad (k_x) para un compuesto de Mg podría no ser constante entre la población, se pueden usar estos datos para calcular la eficacia de cargar el compuesto de Mg en el compartimento intracelular (k'_x).

$$k'_x = (Mg_u^2 - Mg_u^1) / Mg_x \quad (8)$$

35

Cuando se determina k'_x , La ecuación 7 puede usarse para volver a calcular la dosis y verificar $[Mg]_{plasma}$ y Mg_u un mes después. Este procedimiento puede repetirse hasta que $[Mg]_{plasma}$ alcance el valor deseado.

c. El procedimiento 6b se repite preferentemente cada dos años.

40

Ejemplo 27. Efecto del tratamiento con magnesio en la protección sináptica en ratones con AD.

45

En este ejemplo, examinamos la capacidad del tratamiento con treonato de magnesio para proteger contra la pérdida de sinapsis en ratones con AD. Se sacrifica el mismo grupo de animales utilizado para la prueba de memoria en el ejemplo 14. Los cerebros de los animales se fijaron después para análisis microscópico electrónico para contar el número de sinapsis por unidad de área (densidad sináptica). Las muestras se tiñeron para indicar las sinapsis (Figuras 29 A y B, sinapsis indicadas con flechas).

50

La Figura 29A muestra el recuento de sinapsis más bajo en la circunvolución dentada del hipocampo de los ratones con AD. La Figura 29B muestra la mayor densidad sináptica en la misma región en ratones con AD tratados con dieta suplementada con treonato de magnesio. La Figura 29C muestra los resultados de una comparación cuantitativa de las densidades sinápticas en ratones con AD, ratones con AD que reciben tratamiento con treonato de magnesio, y ratones de tipo natural. La densidad sináptica en ratones con AD es significativamente menor que para los ratones de tipo salvaje o los ratones con AD con tratamiento con MgT ($p < 0,001$). Sin embargo, la densidad sináptica en ratones con AD que reciben tratamiento con treonato de magnesio es más similar a la de los ratones de tipo natural. Estos resultados indican el efecto protector del tratamiento con magnesio en la pérdida sináptica en la progresión de AD.

55

60

Una composición para la administración a un sujeto, tal como administración oral a un sujeto, por ejemplo, se ha descrito en este documento. Dicha composición puede comprender al menos un compuesto magnesio-contraión. Una composición de magnesio-contraión descrita en este documento puede ser útil para cualquiera de una variedad de aplicaciones y fines descritos en este documento, tales como mantener, potenciar, y/o mejorar la salud, nutrición y/u otra condición de un sujeto, y/o función cognitiva, de aprendizaje y/o memoria, por ejemplo. Una composición de magnesio-contraión descrita en este documento puede ser útil para administración a un sujeto que presenta deficiencia

de magnesio, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ALS, enfermedad de Parkinson, diabetes, migraña, trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, y/o hipertensión, meramente a modo de ejemplo.

- 5 Un kit puede comprender al menos un componente de cualquier composición magnesio-contraión descrita en este documento o cualquier composición magnesio-contraión descrita en este documento. Un kit puede comprender además un vehículo para administrar al menos uno de tales componentes o tal composición a un sujeto, tal como un recipiente para beber para un componente o composición líquida, meramente a modo de ejemplo, o un recipiente de retención para cualquier componente o composición y un vehículo para trasladarlo desde el recipiente de retención a la boca de un sujeto, tal como un tazón y una cuchara, meramente a modo de ejemplo.

- 10 Un método para proporcionar suplementos de magnesio a un sujeto puede ser útil para un sujeto en cualquiera de las formas descritas en este documento. Tal método puede comprender administrar a un sujeto, tal como administración oral a un sujeto, al menos un compuesto magnesio-contraión. Tal método puede comprender proporcionar cualquier cantidad adecuada, concentración, o una dosis de magnesio elemental asociado con el al menos un compuesto magnesio-contraión a un sujeto.

- 15 Una composición y/o un método descritos en este documento pueden ser útiles para los fines descritos en este documento, tales como mantener, potenciar, y/o mejorar la salud, nutrición y/u otra condición de un sujeto, y/o función cognitiva, de aprendizaje y/o memoria, por ejemplo, tal como deficiencia de magnesio, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ALS, enfermedad de Parkinson, diabetes, migraña, ansiedad, estado de ánimo, e hipertensión, meramente a modo de ejemplo. Una composición y/o un método descritos en este documento pueden ser útiles para la administración a un sujeto que presenta deficiencia de magnesio, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, ALS, enfermedad de Parkinson, diabetes, migraña, trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, y/o hipertensión, meramente a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene magnesio que comprende:
al menos 10 mg de treonato de magnesio; y en donde la composición es una forma de dosificación oral que es un
5 sólido, semisólido, semilíquido, o un gel.
2. La composición que contiene magnesio de la reivindicación 1, que comprende 500 mg o más de treonato de magnesio.
- 10 3. La composición que contiene magnesio de la reivindicación 1, en donde el ion magnesio comprende 20 mg a 1,5 g de magnesio elemental en forma de una ración de comida o ración dietética, o 50 mg a 800 mg de magnesio elemental en forma de una relación dietética.
- 15 4. La composición que contiene magnesio de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se formula como un sólido.
5. La composición que contiene magnesio de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un agente nutricionalmente activo.
- 20 6. La composición que contiene magnesio de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es un comprimido o una cápsula.
7. La composición que contiene magnesio de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el treonato de magnesio está presente en una cantidad eficaz para mantener o mejorar la función cognitiva, o tratar un trastorno
25 neurológico en un sujeto que lo necesita.
8. Una composición alimenticia que comprende un vehículo alimenticio y una composición que contiene magnesio de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 30 9. La composición alimenticia de la reivindicación 8 que se envasa como un alimento sólido, o un alimento semisólido.
10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico, en donde el treonato de magnesio está presente en una cantidad eficaz para tratar el trastorno
35 neurológico.
11. Una composición según la reivindicación 10 para su uso según la reivindicación 10 en donde el trastorno neurológico es deterioro cognitivo leve.
12. Una composición según la reivindicación 10 para su uso según la reivindicación 10 en donde el trastorno
40 neurológico es enfermedad de Alzheimer.
13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como un suplemento de magnesio.
14. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de un trastorno
45 metabólico, en donde el treonato de magnesio está presente en una cantidad eficaz para tratar el trastorno metabólico.
15. Una composición para su uso según la reivindicación 13, en donde dicho uso comprende administrar una cantidad de la composición que proporciona 1,5 mg de magnesio elemental por kg de peso corporal por día a 18 mg de magnesio elemental por kg de peso corporal por día.
50
16. Una composición según la reivindicación 10 para su uso según la reivindicación 10, en donde el trastorno neurológico se selecciona entre demencia, depresión, enfermedad de Parkinson, migraña, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y esquizofrenia.

FIG. 1

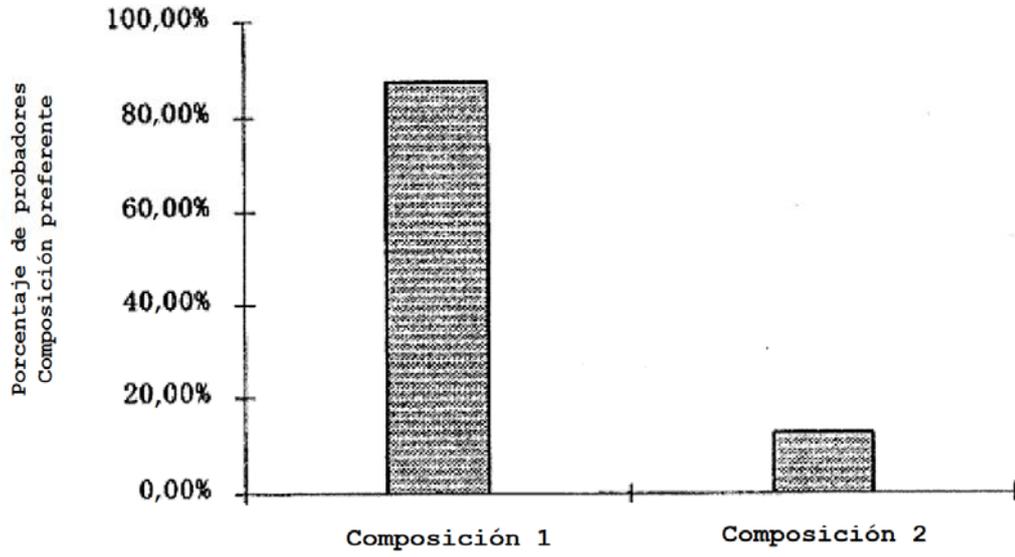


FIG. 2

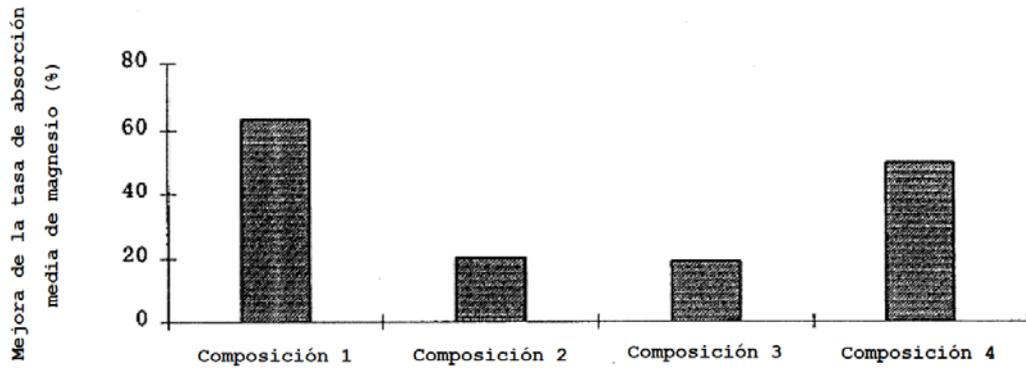


FIG. 3

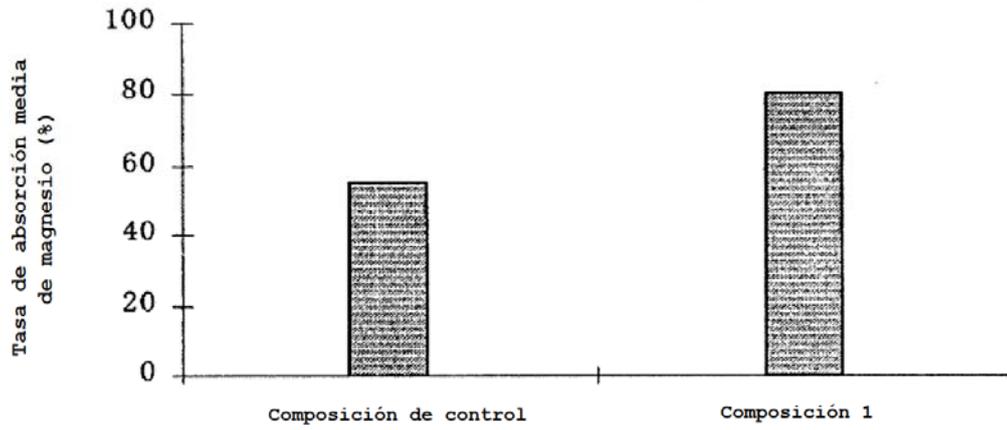


FIG. 4

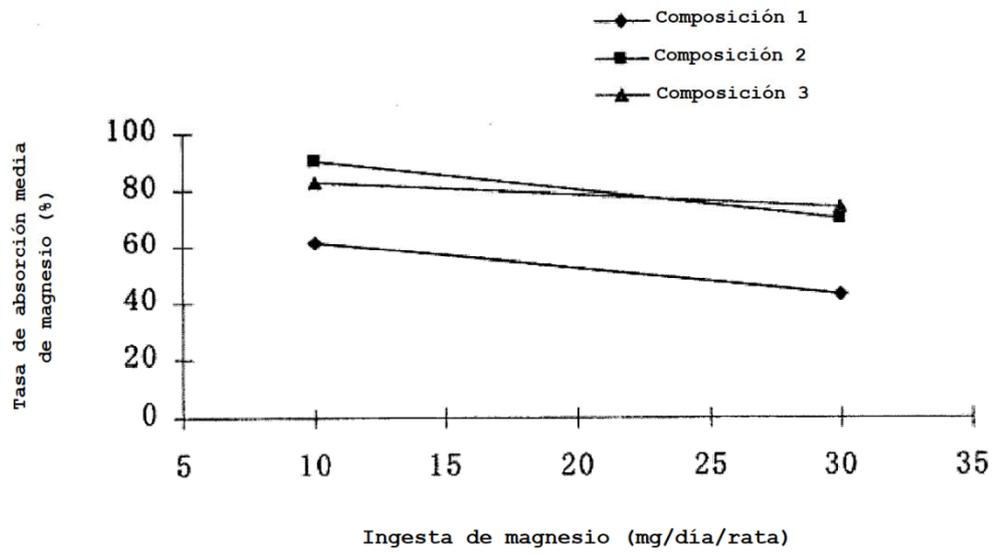


FIG. 5

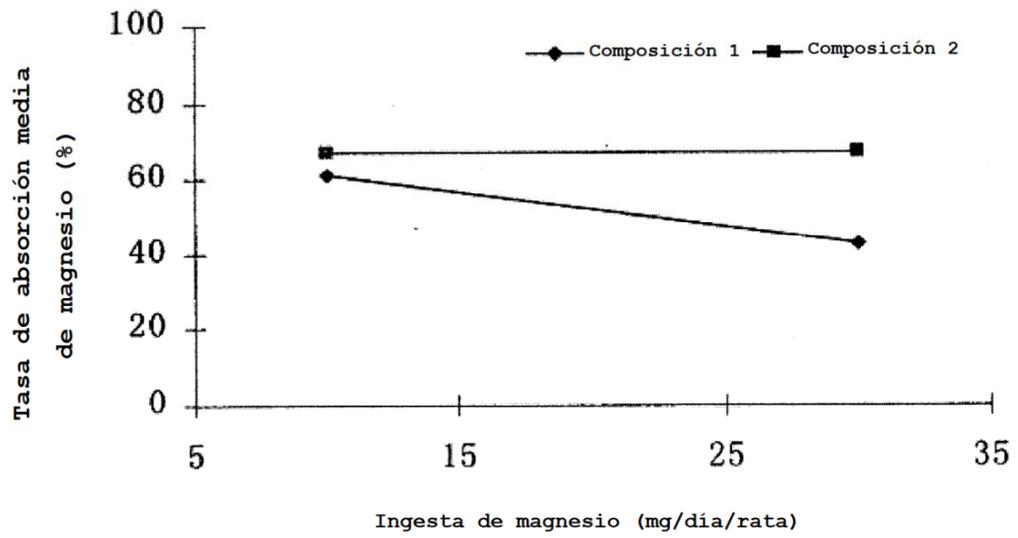


FIG. 6

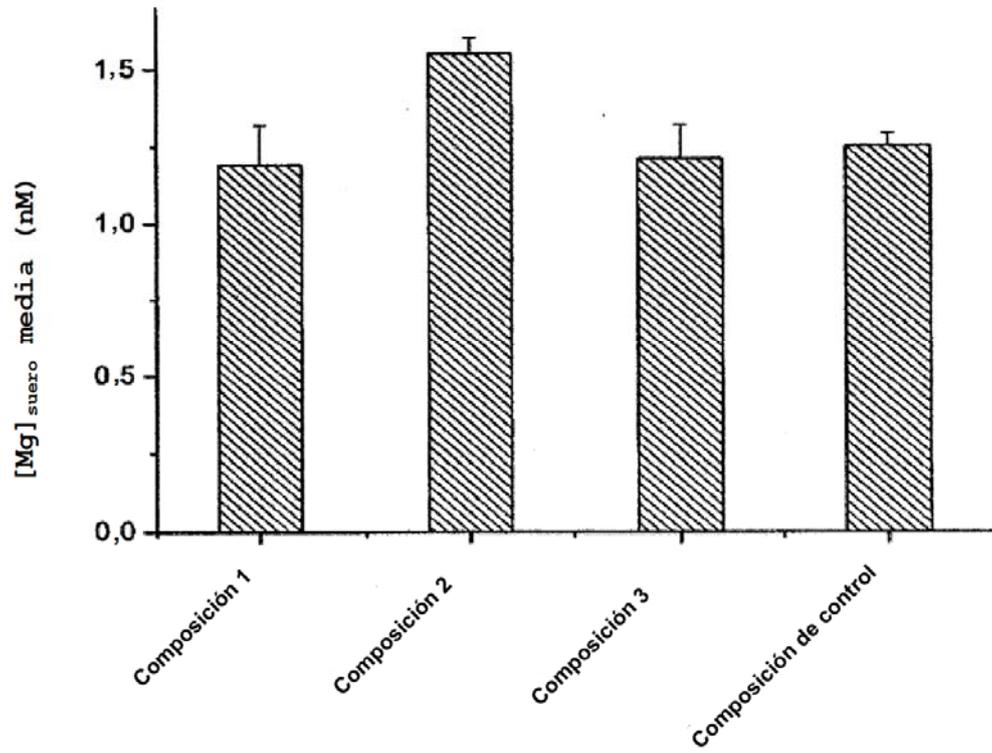
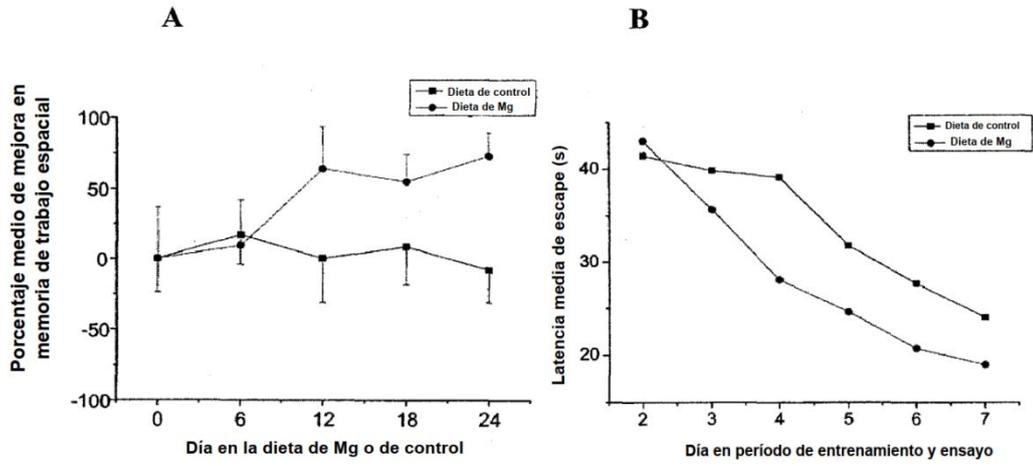


FIG. 7



C

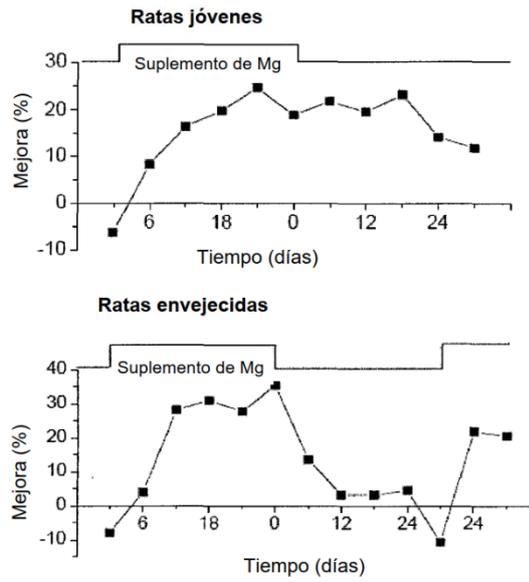


FIG. 8

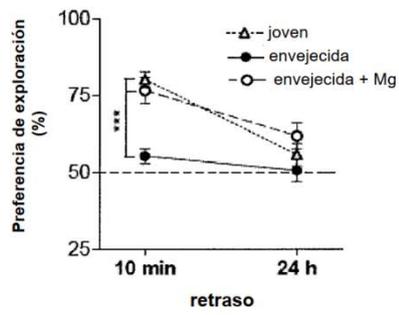
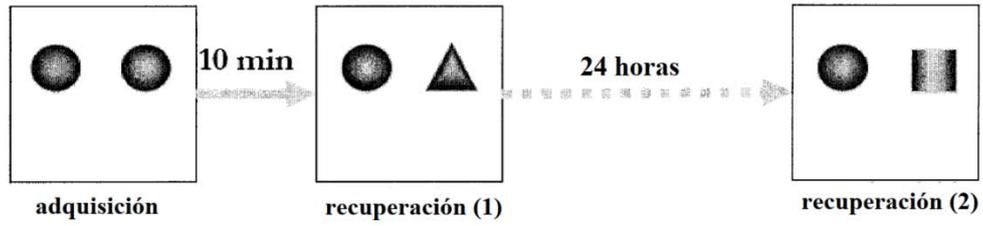


FIG. 9

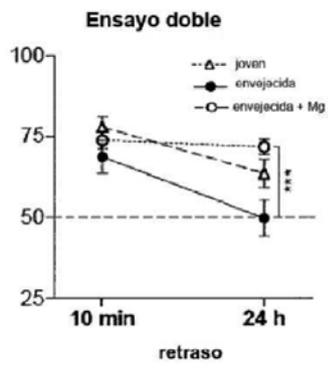
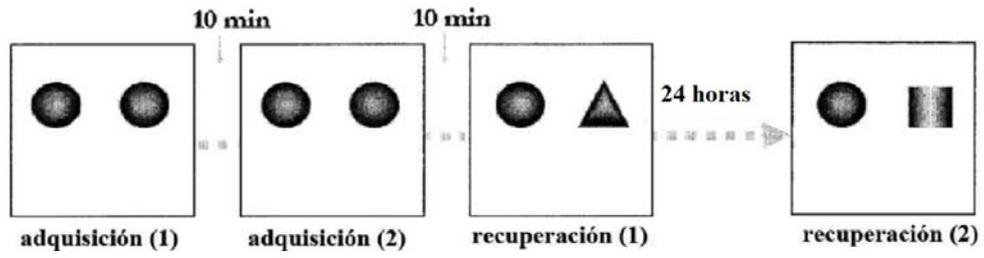


FIG. 10

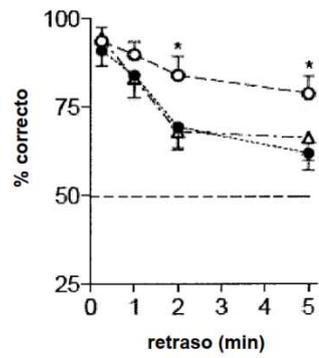
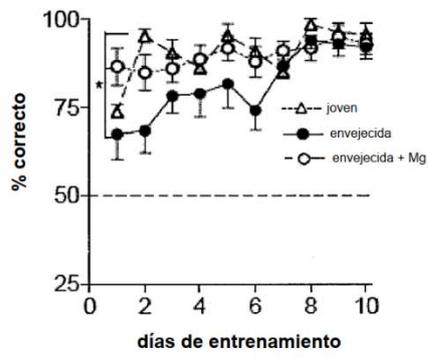
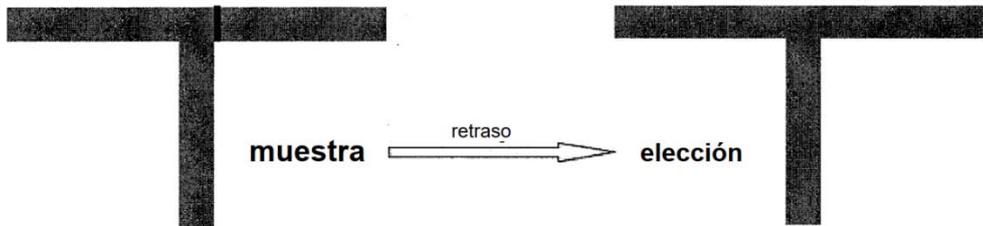


FIG. 11

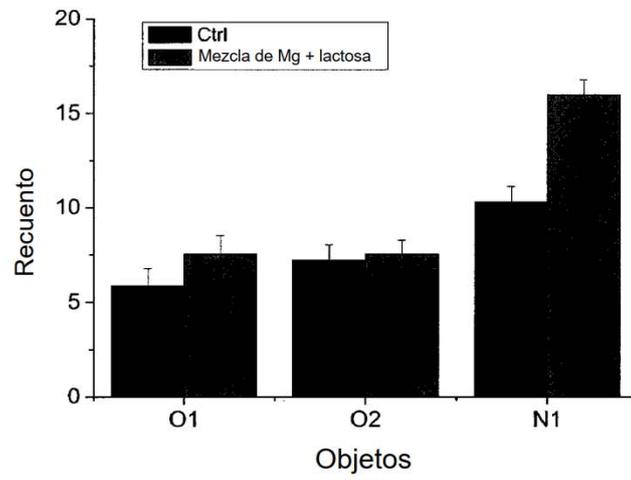


FIG. 12

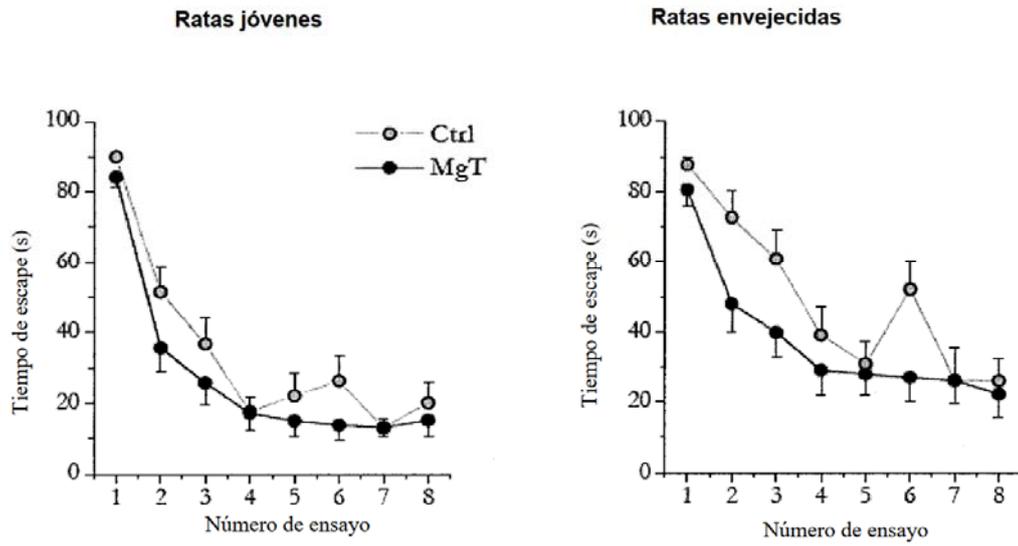


FIG. 13

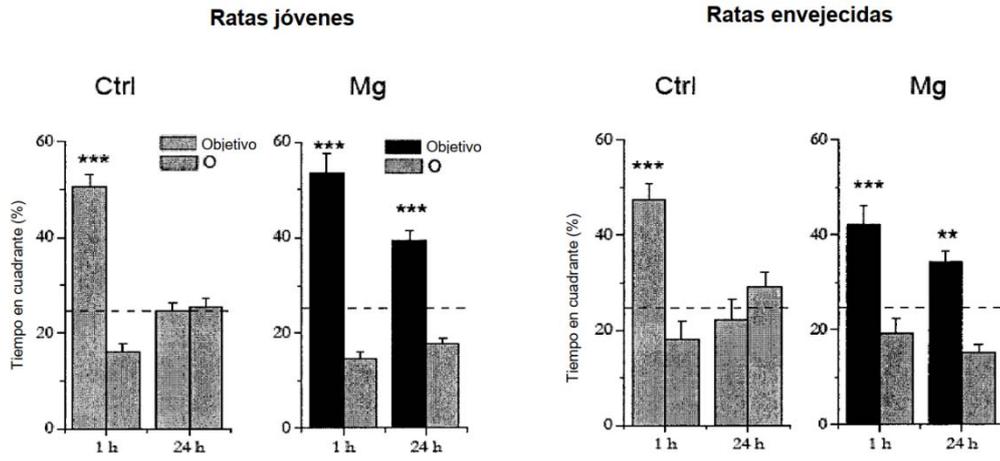


FIG. 14

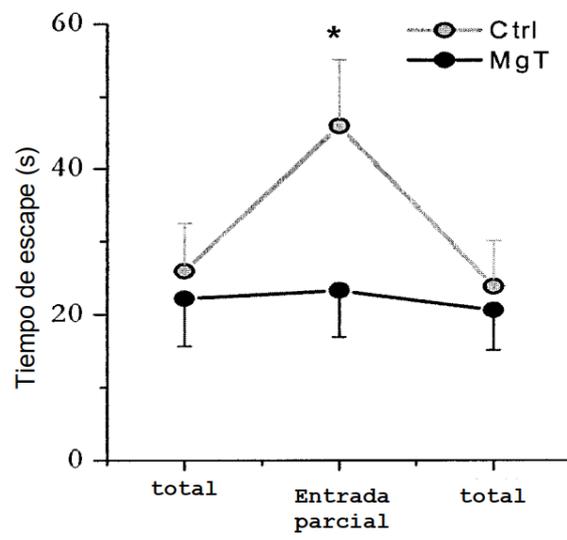
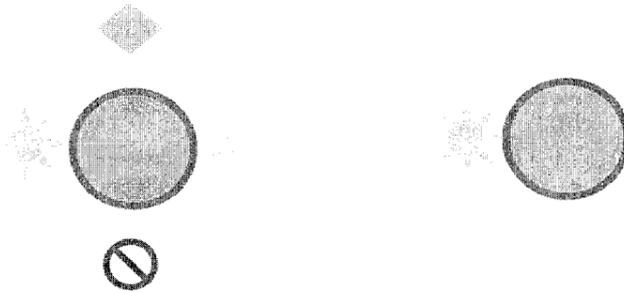


FIG. 15

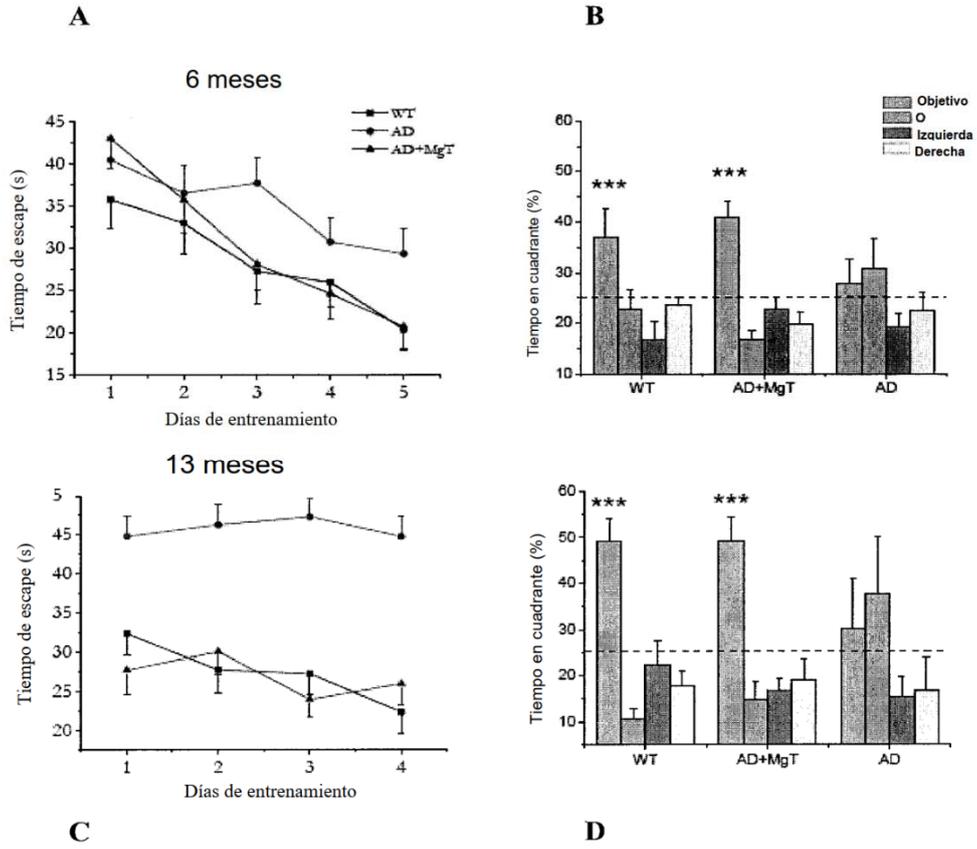


FIG. 16

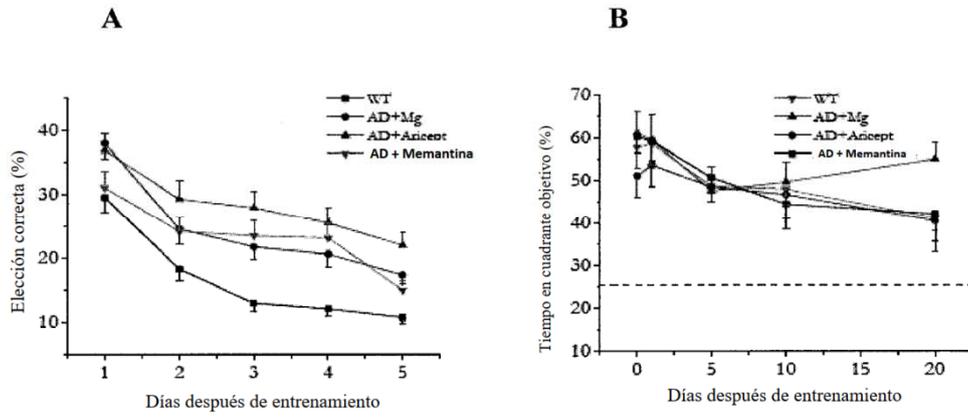


FIG. 17

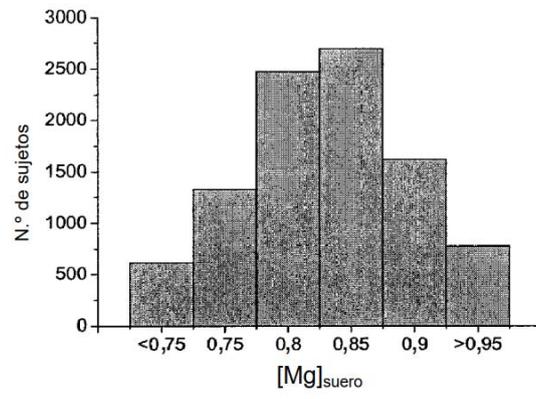


FIG. 18

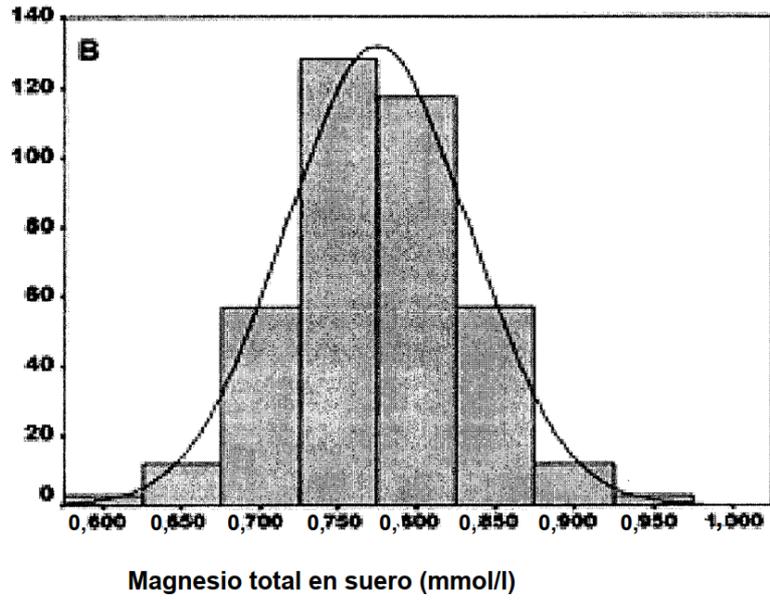


FIG. 19

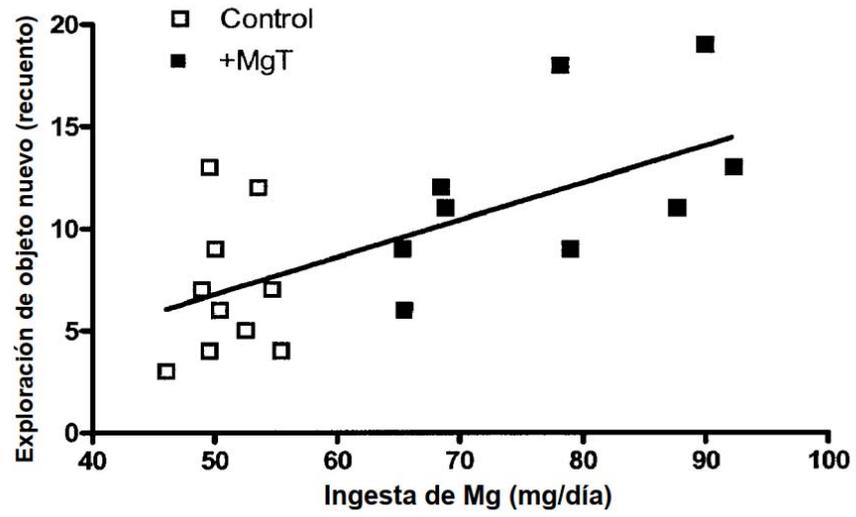


FIG. 20

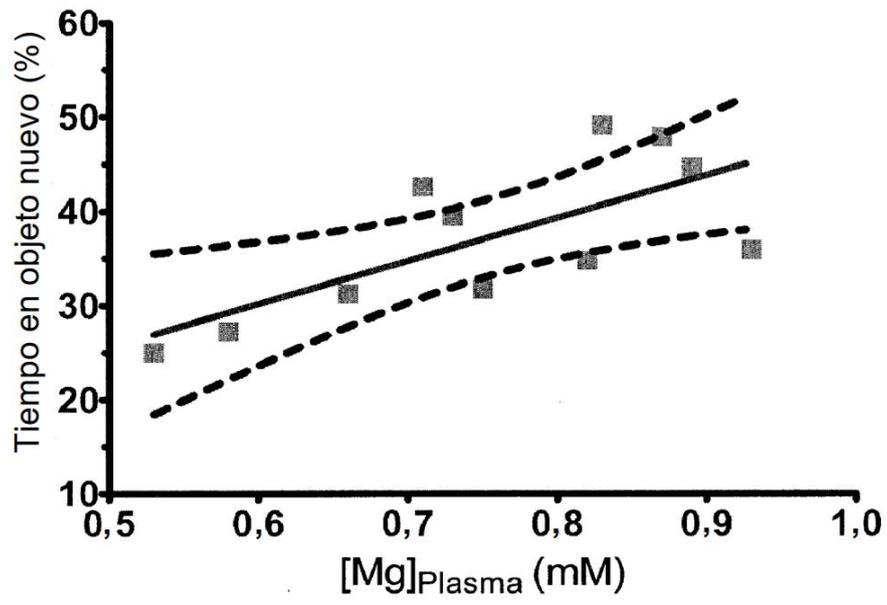


FIG. 21

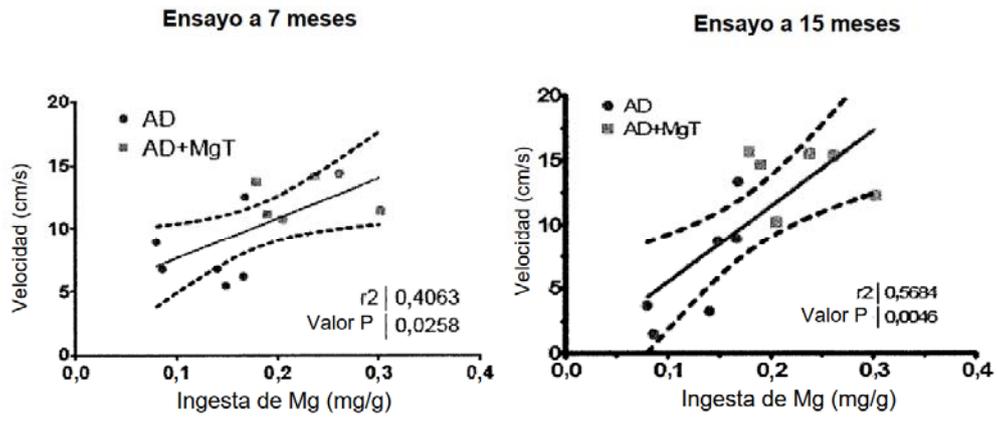


FIG. 22

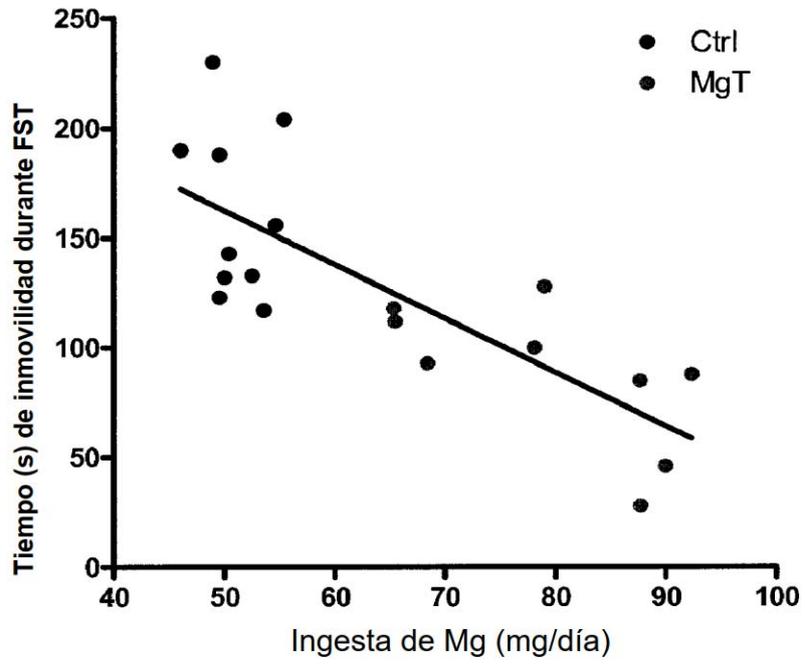


FIG. 23

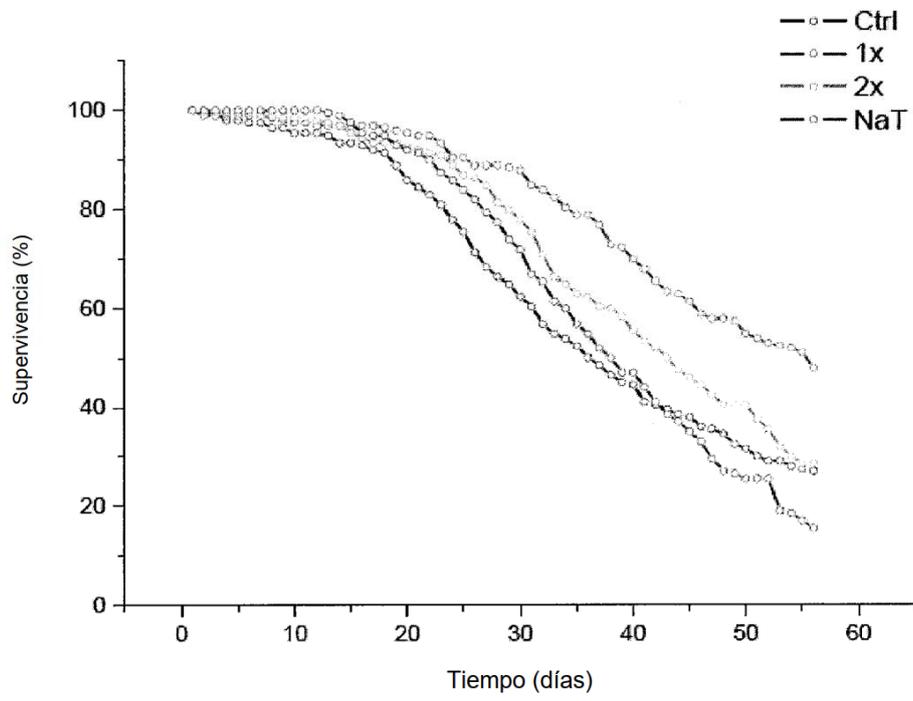


FIG. 24

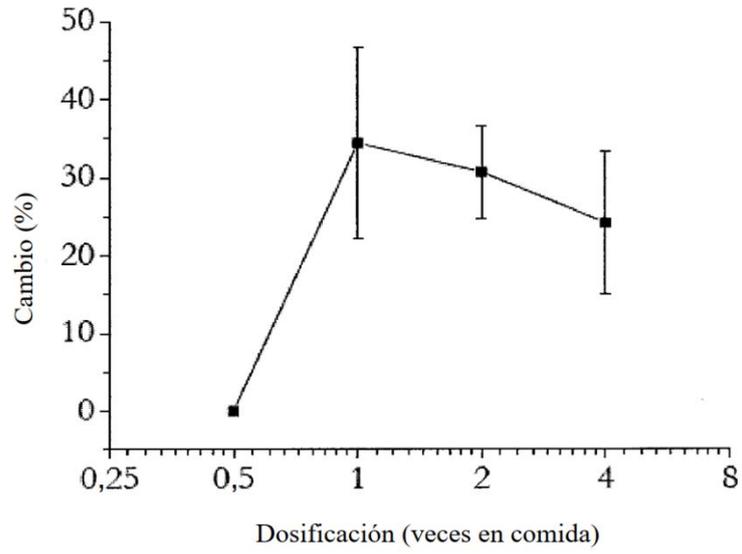


FIG. 25

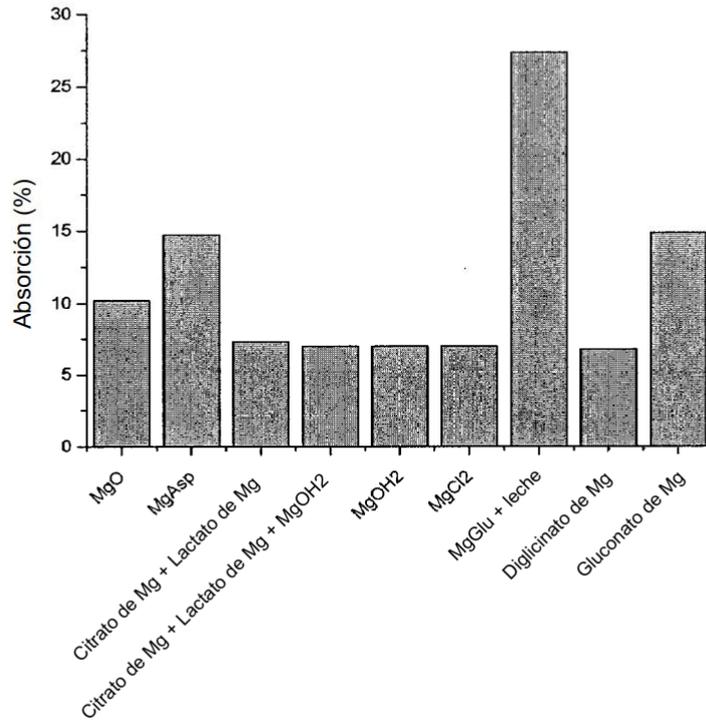


FIG. 26

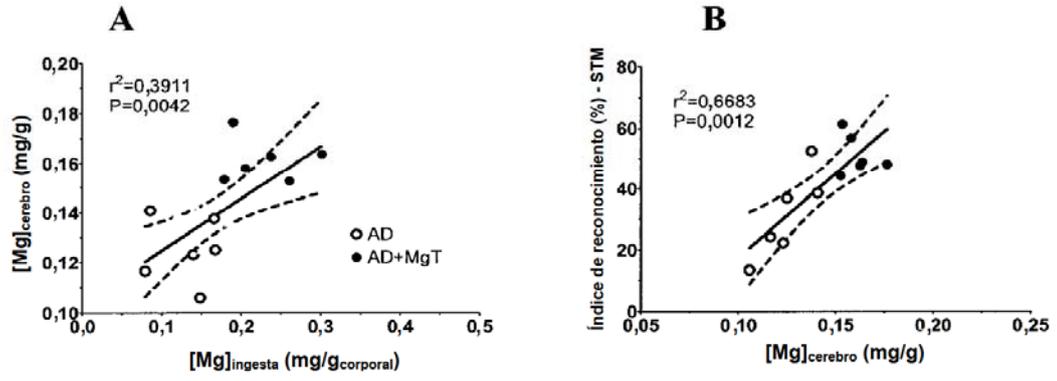
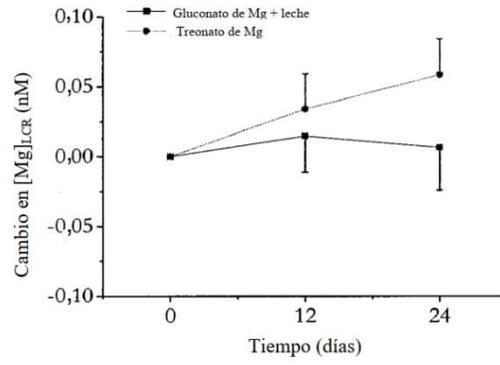
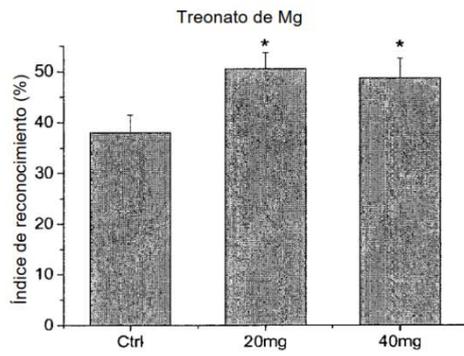


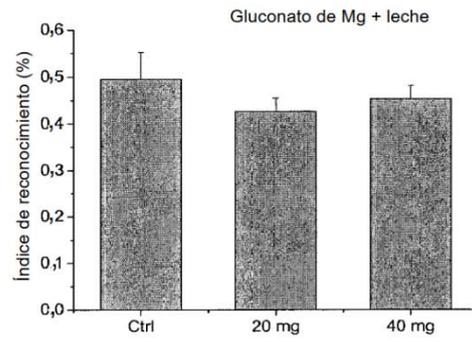
FIG. 27



A



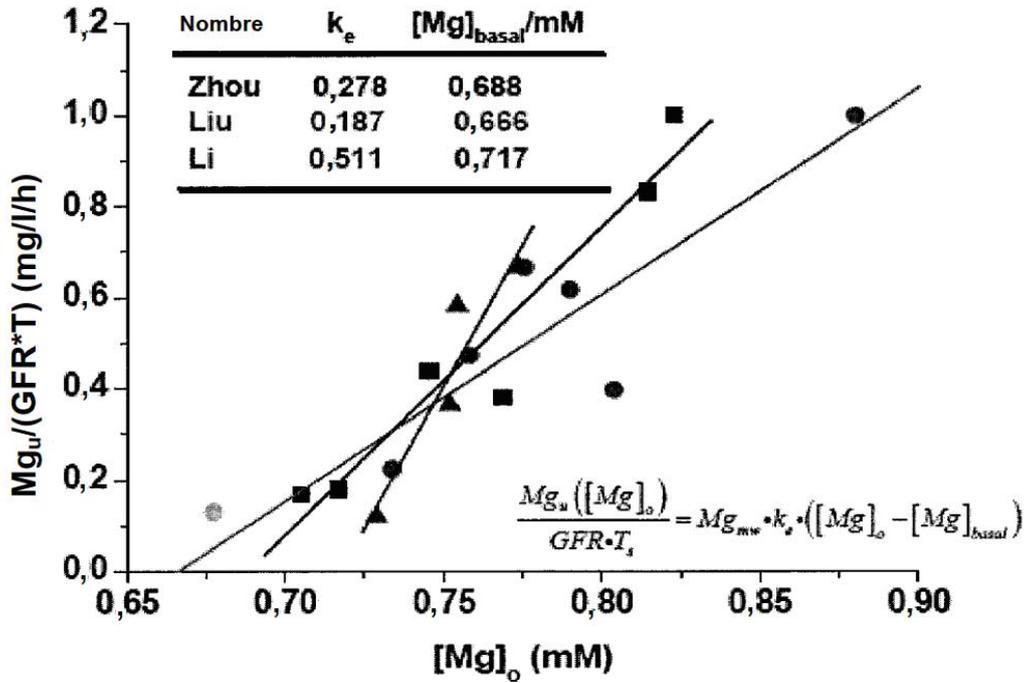
B



C

FIG. 28

A



B

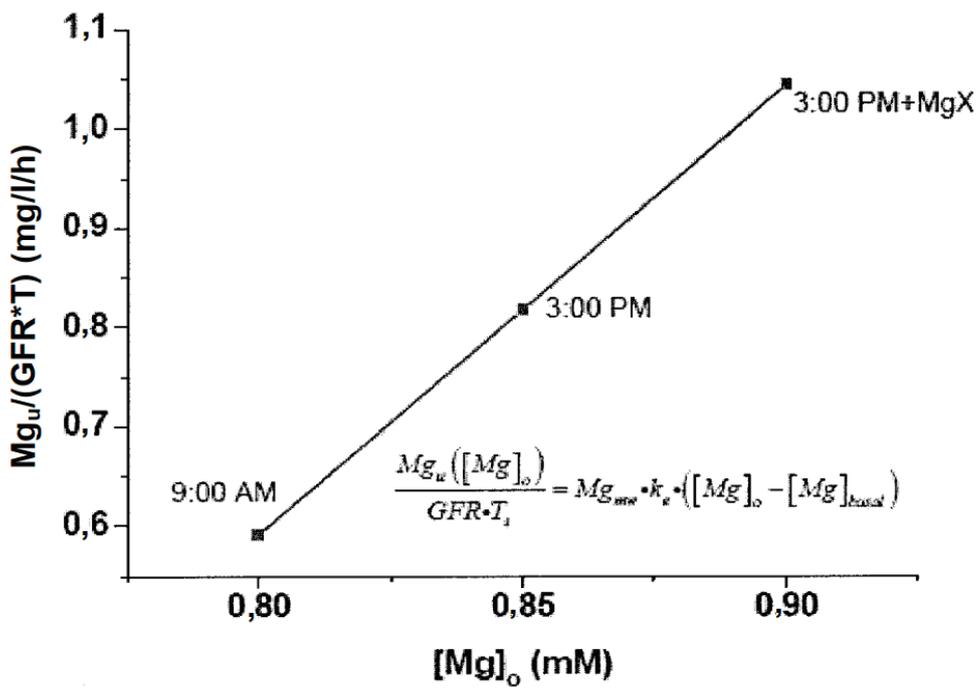


FIG 29

