

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 688**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/047** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/695** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2016 PCT/US2016/040128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17004226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2016 E 16739338 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3316876**

54 Título: **Arginina silicato inositol para mejorar la función cognitiva**

30 Prioridad:

**30.06.2015 US 201562187120 P**

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

**03.12.2020**

73 Titular/es:

**NUTRITION 21, LLC (100.0%)  
500 Mamaroneck Ave. Suite 510  
Harrison, NY 10528, US**

72 Inventor/es:

**KOMOROWSKI, JAMES, R.**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 797 688 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**

Arginina silicato inositol para mejorar la función cognitiva

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. 62/187.120, titulada "ARGININE SILICATE INOSITOL FOR IMPROVING COGNITIVE FUNCTION", presentada el 30 de junio de 2015.

10 ANTECEDENTES

Campo

15 [0002] La presente divulgación se refiere a nuevos usos de un complejo de silicato de arginina. Dichos complejos están disponibles comercialmente y se venden como, por ejemplo, Nitrosigine®. Se ha demostrado clínicamente que Nitrosigine® aumenta los niveles de óxido nítrico ("NO"). El óxido nítrico es un factor clave para promover la relajación del músculo liso en los vasos sanguíneos, aumentando el flujo sanguíneo a los músculos activos. En general, el complejo se produce combinando arginina, una sal de silicato e inositol. Aunque las composiciones descritas en el presente documento generalmente contienen arginina, silicato e inositol, en toda la memoria se puede denominar "silicato de arginina estabilizado con inositol", "silicato de arginina", "arginina silicato inositol", "ASI", "Nitrosigine®" o "complejo".

25 [0003] En este documento se describe el sorprendente resultado de que ASI puede mejorar los resultados de las pruebas cognitivas de un sujeto. En consecuencia, ASI puede usarse para mejorar el funcionamiento cognitivo en pacientes sanos. El funcionamiento cognitivo mejorado puede ser particularmente deseable cuando un sujeto está fatigado. La fatiga puede resultar de, por ejemplo, la falta de sueño y/o después de períodos de mayor actividad mental y/o física. ASI puede administrarse a pacientes y puede mejorar la concentración mental y/o la claridad mental en pacientes y especialmente en pacientes fatigados. Por lo tanto, ASI puede ser particularmente útil para mejorar el rendimiento de las personas que deben realizar tareas complejas cuando descansan o se cansan.

35 [0004] Dichas pruebas cognitivas también son generalmente sensibles a la detección del deterioro cognitivo asociado con la demencia, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la presente divulgación también está relacionada con el uso de ASI para el tratamiento y/o prevención de trastornos cognitivos y enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la edad.

40 [0005] Los trastornos cognitivos pueden incluir, por ejemplo, accidente cerebrovascular, lesión cerebral anóxica, lesión cerebral traumática, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia y deterioro cognitivo leve ("DCL"). El DCL puede causar cambios cognitivos que son lo suficientemente graves como para ser notados por quienes los experimentan o para otros, pero los cambios no son lo suficientemente graves como para interferir constantemente con la vida diaria y/o la función independiente. Si bien las enfermedades, los trastornos y las afecciones relacionadas con la edad se observan típicamente en personas de al menos 65 años, los síntomas pueden aparecer temprano muchos años antes, incluso en personas de entre 30 y 40 años.

45 DESCRIPCIÓN RESUMIDA

50 [0006] Algunas realizaciones incluyen el uso de ASI para la mejora de la cognición. Por ejemplo, en algunas implementaciones, los procedimientos incluyen administrar una cantidad de ASI efectiva para mejorar la cognición en seres humanos. Algunas realizaciones incluyen el uso de ASI para mejorar la concentración mental y/o la capacidad de atención. Por ejemplo, en algunas implementaciones, los procedimientos incluyen administrar una cantidad de ASI eficaz para mejorar la concentración mental y/o la capacidad de atención en seres humanos.

55 [0007] Algunas realizaciones incluyen el uso de ASI para mejorar el rendimiento de tareas complejas realizadas por los seres humanos. Por ejemplo, en algunas implementaciones, los procedimientos incluyen administrar una cantidad de ASI efectiva para mejorar el rendimiento de una o más tareas complejas. Dicha mejora puede ser en forma de menor tiempo para completar la tarea en comparación con una línea base. En algunos aspectos, la mejora es en forma de menor tiempo para aprender una tarea compleja en comparación con una línea base. En algunos aspectos, la mejora es en forma de un número reducido de errores en el desempeño de la tarea compleja en comparación con una línea base. Algunas implementaciones implican la administración de una composición que comprende una cantidad efectiva de ASI. Las composiciones pueden formularse para administración oral. Las composiciones pueden autoadministrarse.

60 [0008] En algunos aspectos, el uso de ASI para mejorar el desempeño de tareas complejas realizadas por los seres humanos es más pronunciado cuando el ser humano está fatigado. Por lo tanto, ASI puede administrarse en una

cantidad efectiva para aumentar la concentración, la capacidad de atención o la función cognitiva en seres humanos fatigados. En algunos aspectos, ASI puede usarse para aumentar los niveles de energía percibidos.

**[0009]** Algunas realizaciones proporcionan el uso de una composición para la mejora de la función cognitiva, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un complejo de arginina silicato inositol. Algunas realizaciones proporcionan el uso de una composición para preparar un medicamento para mejorar la función cognitiva, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un complejo de arginina silicato inositol. Algunas realizaciones proporcionan una composición para usar en la mejora de la función cognitiva, en la que la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un complejo de arginina silicato inositol.

**[0010]** Algunas realizaciones incluyen el uso de ASI para tratar y/o prevenir trastornos cognitivos. Por ejemplo, en algunos aspectos, los procedimientos para mejorar la función cognitiva incluyen identificar un trastorno cognitivo en un sujeto y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un complejo de arginina silicato inositol. En algunas realizaciones, la identificación incluye administrar una prueba que es sensible a la detección del deterioro cognitivo y/o enfermedades o trastornos cognitivos.

**[0011]** En algunos aspectos, la prueba es sensible a la detección de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo que consiste en uno o más de accidente cerebrovascular, lesión cerebral anóxica, lesión cerebral traumática, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, DCL y pérdida de memoria relacionada con la edad. En algunos aspectos, la prueba es sensible al trastorno por déficit de atención con hiperactividad ("TDAH") u otra discapacidad de aprendizaje.

**[0012]** Algunas realizaciones proporcionan procedimientos para mejorar la función cognitiva, que comprende administrar una primera evaluación cognitiva a un sujeto; determinar la presencia de un trastorno cognitivo en dicho sujeto; administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un complejo de arginina silicato inositol; y administrar una segunda evaluación cognitiva sobre dicho tema. En algunas realizaciones, dicha segunda evaluación cognitiva es mejorada en relación con dicha primera evaluación cognitiva.

**[0013]** En algunas realizaciones, la identificación de un déficit cognitivo comprende determinar si el sujeto tiene una afección (o es probable que tenga una afección o esté predispuesto a una afección) seleccionada entre accidente cerebrovascular, lesión cerebral anóxica, lesión cerebral traumática, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, DCL y pérdida de memoria relacionada con la edad, o una combinación de las anteriores. En algunas realizaciones, la identificación de un déficit cognitivo comprende determinar si un sujeto tiene una discapacidad de aprendizaje o si se le diagnostica o muestra síntomas de TDAH. Por ejemplo, el paciente puede tener uno o más factores de riesgo genético (por ejemplo, un gen mutado) y/o antecedentes familiares de la afección cognitiva.

**[0014]** En algunas realizaciones, las evaluaciones cognitivas utilizados para identificar poblaciones de pacientes se seleccionan independientemente entre la prueba automática de trazado (por ejemplo, TMT partes A y/o B); Perfil de los estados de ánimo; Minixamen de estado mental modificado; Recuerdo de tres palabras; Cribado de 7 minutos; Cribado cognitivo AB; Examen cognitivo de Addenbrooke (revisado); Prueba mental abreviada; Breve cribado de Alzheimer; Breve escala cognitiva; Instrumento de cribado de habilidades cognitivas; Prueba de cribado de evaluación cognitiva; Examen de cribado de capacidad cognitiva; Prueba de dibujo del reloj; DemTect; Cuestionario de demencia; Evaluación del médico general de la cognición; Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins; Cuestionario informante sobre deterioro cognitivo en ancianos; Cuestionario informante sobre deterioro cognitivo en ancianos - Forma corta; Cribado de agudeza cognitiva de Minnesota; Mini-Cog; Cribado de deterioro de la memoria; Mini examen del estado mental; Cribado Mont Montpelier; Examen de estado cognitivo neuroconductual; Versión de Rotterdam del examen cognitivo de Cambridge; Prueba de cribado rápido de demencia; Instrumento de cribado corto y dulce; Síntomas de seleccionador de demencia; Seleccionador de seis puntos; Cuestionario de memoria corta; Prueba de concentración de memoria de orientación corta; Cuestionario breve de estado mental portátil; Prueba breve de estado mental; Tiempo y cambio; Entrevista telefónica de estado cognitivo modificado; Fluidez verbal; Prueba WORLD modificada, o una combinación de las anteriores. En algunas realizaciones, las primera y segunda evaluaciones cognitivas se seleccionan independientemente de la Prueba automática de trazado y el Perfil de estados de ánimo.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

**[0015]**

La figura 1 es un gráfico de líneas que resume los resultados del tiempo promedio del paciente para completar la prueba del trazado A. Los pacientes con tratamiento ASI recibieron 1.500 mg/día. La prueba de trazado A se realizó antes del tratamiento (línea base), el día 1 de tratamiento y el día 3 de tratamiento.

La figura 2 es un gráfico de líneas que resume los resultados del tiempo promedio del paciente para completar la prueba del trazado A. Los pacientes con tratamiento ASI recibieron 1.500 mg/día. La prueba de trazado A se realizó antes del tratamiento (línea base), el día 1 de tratamiento y el día 14 de tratamiento.

La figura 3 es un gráfico de líneas que resume los resultados del tiempo promedio del paciente para completar la prueba del trazado B. Los pacientes con tratamiento ASI recibieron 1.500 mg/día. La prueba de trazado B se realizó antes del tratamiento (línea base), el día 1 de tratamiento y el día 3 de tratamiento.

5 La figura 4 es un gráfico de líneas que resume los resultados del tiempo promedio del paciente para completar la prueba del trazado B. Los pacientes con tratamiento ASI recibieron 1.500 mg/día. La prueba de trazado B se realizó antes del tratamiento (línea base), el día 1 de tratamiento y el día 14 de tratamiento.

10 **[0016]** Aunque la presente invención ha sido descrita con cierto detalle con fines de claridad y comprensión, un experto en la materia entenderá que se pueden realizar diversos cambios en forma y detalle sin apartarse del verdadero alcance de la invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 **[0017]** La presente invención se define en y mediante las reivindicaciones adjuntas. La terminología utilizada en la descripción presentada en este documento no pretende interpretarse de manera limitada o restrictiva, simplemente porque se está utilizando junto con una descripción detallada de ciertas realizaciones específicas descritas en este documento. Además, las realizaciones descritas en el presente documento pueden incluir varias características novedosas, ninguna de las cuales es la única responsable de sus atributos deseables o que sea esencial para practicar las realizaciones descritas en el presente documento.

20 **[0018]** Tal como se utiliza en este documento, "identificación", se refiere a la detección o la selección de un sujeto a partir de una población de sujetos potenciales, por ejemplo, para establecer que un sujeto posea en particular ciertas propiedades o características. "Identificación" puede incluir, por ejemplo, autoidentificación, autodiagnóstico y diagnóstico por parte de un profesional médico.

25 **[0019]** Tal como se utiliza en el presente documento, "tratar", "tratamiento" o "que trata" se refiere a administrar o proporcionar una composición para fines profilácticos y/o terapéuticos.

30 **[0020]** Tal como se utiliza en este documento, los términos "tratamiento profiláctico", "prevenir" o "prevención", se refiere a tratamiento de un sujeto que todavía no presenta síntomas de una enfermedad o afección, pero que es susceptible a, o de otra manera, está en riesgo de una enfermedad o afección particular, con lo que el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle la enfermedad o afección. Un "trastorno" es cualquier afección que se beneficiaría del tratamiento con las composiciones descritas en el presente documento.

35 **[0021]** Tal como se utiliza en las reivindicaciones siguientes y en toda esta descripción, la frase "que consiste esencialmente en" se entiende que incluye todos los elementos citados después de la frase, y está limitada a otros elementos que no interfieren con o contribuyen a la actividad o acción especificada en la divulgación de los elementos citados. Por lo tanto, la frase "que consiste esencialmente en" indica que los elementos citados son necesarios u obligatorios, pero que otros elementos son opcionales y pueden o no estar presentes dependiendo de si afectan o no a la actividad o acción de los elementos citados. Por ejemplo, el uso de una composición "que consiste esencialmente en ASI" para el tratamiento de una enfermedad o trastorno particular excluiría otros ingredientes que se sabe que son activos para combatir la enfermedad o trastorno particular.

45 **[0022]** Tal como se utiliza en este documento, una composición que "sustancialmente" comprende un complejo significa que la composición contiene más de aproximadamente 80% en peso, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso, incluso más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso, y lo más preferiblemente más de aproximadamente 98% en peso del complejo.

50 **[0023]** El término "aproximadamente", a menos que se indique lo contrario de forma explícita en el presente documento, significa  $\pm 20\%$ . Por ejemplo, aproximadamente 100 significa de 80 a 120, aproximadamente 5 significa de 4 a 6, aproximadamente 0,3 significa de 0,24 a 0,36 y aproximadamente 60% significa de 48% a 72% (no de 40% a 80%).

55 **[0024]** El término "formulación farmacéutica" se refiere a preparaciones que están en una forma de manera que permita la actividad biológica de los ingredientes activos para ser eficaz, y, por lo tanto se pueda administrar a un sujeto para uso terapéutico.

60 **[0025]** En toda la memoria hay referencias, por ejemplo, a la identificación de un sujeto que necesita la administración de ASI o que necesita tratamiento para enfermedades, trastornos y afecciones relacionadas con la edad o que tiene un trastorno cognitivo. El término identificación no pretende ser limitante e incluye en cada caso la creencia del sujeto de que la composición beneficiará al sujeto, la autoidentificación y la identificación por parte de un tercero utilizando diversas técnicas, y no está restringido a un grupo de edad en particular. La identificación puede incluir, pero no se limita a, la asociación o identificación con una o más afecciones seleccionadas del grupo que consiste en: autoevaluación, evaluación por un profesional médico, tal como un médico, psicólogo o enfermero/a, evaluación por un servicio de pruebas en línea, evaluación por uno o más miembros de la familia. La

identificación puede incluir un examen físico realizado por un médico, psicólogo o enfermero/a. En algunos aspectos, los individuos pueden autoidentificarse. La identificación también se puede lograr mediante la comparación de los resultados de las pruebas con los intervalos normales relativos que se normalizan por edad y/o educación. Un resultado por debajo del promedio puede dar lugar a la identificación de una necesidad de mejora cognitiva.

**[0026]** Una "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en este documento, incluye dentro de su significado una cantidad no tóxica pero suficiente de un compuesto principio activo o composición que comprende el mismo para su uso en las realizaciones descritas en el presente documento para proporcionar el efecto terapéutico deseado. De manera similar, "una cantidad eficaz para", tal como se usa en el presente documento, incluye dentro de su significado una cantidad no tóxica pero suficiente de un compuesto principio activo o composición que comprende el mismo para proporcionar el efecto deseado. La cantidad exacta del principio activo aquí descrito requerida variará de un sujeto a otro dependiendo de factores, tales como la especie a tratar, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección a tratar, el agente particular que se administra, el peso del sujeto, y el modo de administración y así sucesivamente. Por lo tanto, no es posible especificar una "cantidad efectiva" exacta. Sin embargo, para cualquier caso determinado, un "experto" en la materia puede determinar una "cantidad efectiva" apropiada utilizando únicamente procedimientos de rutina. En algunos aspectos, una cantidad terapéuticamente efectiva puede incluir un régimen de dosificación. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede incluir aproximadamente 1.500 mg de ASI consumidos por vía oral cada día durante tres días consecutivos. En algunos aspectos, una cantidad terapéuticamente efectiva puede incluir aproximadamente 1.500 mg de ASI consumidos por vía oral cada día durante catorce días consecutivos. Las composiciones que incluyen ASI pueden incluir, por ejemplo, entre 0,5 y 5 gramos de ASI.

**[0027]** Además, la dosis apropiada de las composiciones dependerá, por ejemplo, de la afección a tratar, la gravedad y evolución de la enfermedad, si la composición se administra para fines preventivos o terapéuticos, terapia previa, historial clínico del paciente y respuesta a la composición, el tipo de composición utilizada y la discreción del médico tratante. La composición se administra adecuadamente al paciente de una vez o durante una serie de tratamientos y se puede administrar al paciente en cualquier momento desde el diagnóstico en adelante. La composición puede administrarse como el único tratamiento o junto con otros fármacos o terapias útiles para tratar la afección en cuestión.

**[0028]** A modo de ejemplo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" del complejo descrito en este documento puede ser, por ejemplo, 0,1 µg/kg, 0,5 µg/kg, 1 µg/kg, 1,5 µg/kg, 2,0 µg/kg, 2,5 µg/kg, 3,0 µg/kg, 3,5 µg/kg, 4,0 µg/kg, 4,5 µg/kg, 5,0 µg/kg, 10 µg/kg, 15 µg/kg, 20 µg/kg, 25 µg/kg, 30 µg/kg, 35 µg/kg, 40 µg/kg, 45 µg/kg, 50 µg/kg, 55 µg/kg, 60 µg/kg, 65 µg/kg, 70 µg/kg, 75 µg/kg, 80 µg/kg, 85 µg/kg, 90 µg/kg, 95 µg/kg, 100 µg/kg, 150 µg/kg, 200 µg/kg, 250 µg/kg, 300 µg/kg, 350 µg/kg, 400 µg/kg, 450 µg/kg, 500 µg/kg, 550 µg/kg, 600 µg/kg, 650 µg/kg, 700 µg/kg, 750 µg/kg, 80 µg/kg, 850 µg/kg, 900 µg/kg, 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3 mg/kg, 4,0 mg/kg, 5,0 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950 mg/kg, 1g/kg, 5 g/kg, 10 g/kg o más, o cualquier fracción entre ellos del complejo ASI.

**[0029]** Por consiguiente, en algunas realizaciones, la dosis del complejo en las composiciones descritas en el presente documento puede ser de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 100 g, preferiblemente por día. Por ejemplo, la cantidad del complejo puede ser de 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg, 225 µg, 250 µg, 275 µg, 300 µg, 325 µg, 350 µg, 375 µg, 400 µg, 425 µg, 450 µg, 475 µg, 500 µg, 525 µg, 575 µg, 600 µg, 625 µg, 650 µg, 675 µg, 700 µg, 725 µg, 750 µg, 775 µg, 800 µg, 825 µg, 850 µg, 875 µg, 900 µg, 925 µg, 950 µg, 975 µg, 1000 µg, 1,25 g, 1,5 g, 1,75 g, 2,0 g, 2,25 g, 2,5 g, 2,75 g, 3,0 g, 3,25 g, 3,5 g, 3,5 g, 3,75 g, 4,0 g, 4,25 g, 4,5 g, 4,75 g, 5,0 g, 5,25 g, 5,5 g, 5,75 g, 6,0 g, 6,25 g, 6,5 g, 6,75 g, 7,0 g, 7,25 g, 7,5 g, 7,75 g, 8,0 g, 8,25 g, 8,5 g, 8,75 g, 9,0 g, 8,25 g, 9,5 g, 9,75 g, 10 g, 20 g, 30 g, 40 g, 50 g, 60 g, 70 g, 80 g, 90 g, 100 g o más, o cualquier intervalo o cantidad entre dos de los valores anteriores. Las cantidades terapéuticamente efectivas de ejemplo citadas anteriormente, pueden, en algunas realizaciones, administrarse en los procedimientos descritos en otra parte en el presente documento cada hora, por ejemplo, cada una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho, diecinueve, veinte, veintiuno, veintidós, veintitrés horas, o cualquier intervalo entre ellos, o diariamente, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, cada semana, cada ocho días, cada nueve días, cada diez días, cada dos semanas, cada mes, o con mayor o menor frecuencia, según sea necesario, para lograr el efecto terapéutico deseado.

**[0030]** Ventajosamente, una cantidad eficaz puede ser entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 5000 mg por día. Más ventajosamente, la cantidad efectiva está entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 2.000 mg por día. Para un hombre de 70 kg de promedio, esto puede equivaler a una dosis de entre aproximadamente 3,6 y 14 mg/kg (250-2.500 mg) y entre aproximadamente 7,1 mg/kg y 14 mg/kg (500 mg - 1.000 mg), respectivamente. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de

sistemas de prueba in vitro o de modelos animales. Tales modelos animales y sistemas son bien conocidos en la técnica.

5 **[0031]** La presente solicitud se refiere, en parte, al descubrimiento sorprendente que la arginina y silicato y/o inositol y/o complejos de los mismos mejoran la función cognitiva. En el presente documento se describen varias cantidades de dosificación, programas, formulaciones y sistemas de administración de arginina y silicato y/o inositol y/o complejos de los mismos para su uso en el tratamiento y/o prevención de afecciones cognitivas, la mejora de la función cognitiva y/o el aumento de la función cognitiva.

10 **[0032]** Algunas realizaciones proporcionan procedimientos para mejorar la función cognitiva en un individuo en necesidad de los mismos. En algunas realizaciones, mejorar la función cognitiva comprende mejorar el estado de ánimo en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, mejorar la función cognitiva comprende mejorar la memoria en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, mejorar la función cognitiva comprende mejorar el razonamiento abstracto en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, mejorar la función cognitiva comprende mejorar la atención/memoria de trabajo en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, mejorar la función cognitiva comprende mejorar el nuevo aprendizaje verbal y el recuerdo en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, mejorar la función cognitiva comprende mejorar la capacidad del lenguaje expresivo en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, mejorar la función cognitiva comprende mejorar la construcción visual en un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, mejorar la función cognitiva comprende mejorar la función ejecutiva en un individuo que lo necesita.

15 **[0033]** Algunas realizaciones proporcionan procedimientos de identificación de un individuo en necesidad de un tratamiento particular. Algunas realizaciones proporcionan procedimientos para determinar si se sabe que un individuo posee una determinada característica. Tal como se usa en el presente documento, "un individuo que necesita" el tratamiento se refiere a un individuo que tiene una característica anormal. Por ejemplo, un individuo que necesita una mayor función cognitiva es un individuo que posee un defecto cognitivo en relación con la población general. Del mismo modo, un individuo que necesita mayor memoria es un individuo que tiene un déficit de memoria en relación con la población general.

20 **[0034]** En algunas realizaciones, el vigor-actividad aumenta en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente 35%, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%.

25 **[0035]** En algunas realizaciones, la fatiga-inercia se reduce en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente 35%, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%.

30 **[0036]** En algunas realizaciones, la capacidad de razonamiento abstracto aumenta en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente 35%, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%, medido en pruebas de razonamiento abstracto estándar.

35 **[0037]** En algunas realizaciones, el nivel de energía percibida aumenta en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente 35%, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%.

40 **[0038]** En algunas realizaciones, la atención/memoria de trabajo aumenta en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos

aproximadamente 30% o al menos aproximadamente el 35%, o al menos aproximadamente el 40%, o al menos aproximadamente el 45%, o al menos aproximadamente el 50%, o al menos aproximadamente el 55%, o al menos aproximadamente el 60%, o al menos aproximadamente el 65%, o al menos aproximadamente el 70%, o al menos aproximadamente el 75%, o al menos aproximadamente el 80%, o al menos aproximadamente el 85%, o al menos aproximadamente el 90%, o al menos aproximadamente el 95%, o al menos aproximadamente el 99%.

**[0039]** En algunas realizaciones, un nuevo aprendizaje verbal y la memoria aumentan en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente el 35%, o al menos aproximadamente el 40%, o al menos aproximadamente el 45%, o al menos aproximadamente el 50%, o al menos aproximadamente el 55%, o al menos aproximadamente el 60%, o al menos aproximadamente el 65%, o al menos aproximadamente el 70%, o al menos aproximadamente el 75%, o al menos aproximadamente el 80%, o al menos aproximadamente el 85%, o al menos aproximadamente el 90%, o al menos aproximadamente el 95%, o al menos aproximadamente el 99%.

**[0040]** En algunas realizaciones, la capacidad del lenguaje expresivo aumenta en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente 35%, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%.

**[0041]** En algunas realizaciones, la construcción visual aumenta en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente 35 %, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%.

**[0042]** En algunas realizaciones, la función ejecutiva aumenta en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente 35%, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70 %, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%.

**[0043]** En algunas realizaciones, la mejora de la cognición comprende la mejora de la velocidad (es decir, disminución del tiempo) para una prueba de trazado. En algunas realizaciones, mejorar la cognición comprende disminuir el número de errores en una prueba de trazado. En algunas realizaciones, mejorar la cognición comprende aumentar la velocidad y disminuir el número de errores en una prueba de trazado.

**[0044]** En algunas realizaciones, el tiempo para completar la prueba se reduce en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30% o al menos aproximadamente 35%, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos al menos aproximadamente el 70%, o al menos aproximadamente el 75%, o al menos aproximadamente el 80%, o al menos aproximadamente el 85%, o al menos aproximadamente el 90%, o al menos aproximadamente el 95%, o al menos aproximadamente el 99%.

**[0045]** En algunas realizaciones, el número de errores cometidos durante la prueba se reduce en al menos aproximadamente 10%, o al menos aproximadamente 15%, o al menos aproximadamente 20%, o al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 30 % o al menos aproximadamente 35%, o al menos aproximadamente 40%, o al menos aproximadamente 45%, o al menos aproximadamente 50%, o al menos aproximadamente 55%, o al menos aproximadamente 60%, o al menos aproximadamente 65%, o al menos aproximadamente 70%, o al menos aproximadamente 75%, o al menos aproximadamente 80%, o al menos aproximadamente 85%, o al menos aproximadamente 90%, o al menos aproximadamente 95%, o al menos aproximadamente 99%.

**[0046]** En algunas realizaciones, se observa mejora cognitiva después de aproximadamente una semana; después de aproximadamente dos semanas; después de aproximadamente tres semanas; después de aproximadamente cuatro semanas; después de aproximadamente seis semanas; después de aproximadamente ocho semanas; después de aproximadamente 3 meses; después de aproximadamente 4 meses; después de

aproximadamente 6 meses; después de aproximadamente 9 meses; después de aproximadamente 12 meses; después de aproximadamente 18 meses; o después de aproximadamente 24 meses.

5 **[0047]** Se ha observado que la flexibilidad mental mejorada beneficia los atletas cuando se enfrentan a decisiones rápidas y se asocia a menudo a adaptaciones necesarias durante la competición, especialmente en los deportes de campo, tales como el fútbol. Además, la capacidad de asignar eficientemente la atención es un factor importante para el éxito en todos los deportes. La capacidad de realizar múltiples tareas puede ayudar a un atleta a ahorrar energía a través de un procesamiento más eficiente, lo que también le permite rendir mejor que antes. Los atletas expertos que se adaptan a los cambios rápidos en la información visual pueden asignar su atención de manera más efectiva que los atletas menos hábiles. Entonces son capaces de usar técnicas de escaneo visual, así como velocidad y anticipación para realizar cambios en su rendimiento. Esta flexibilidad mental mejorada le permite al atleta ajustar su "juego" más rápido que sus compañeros.

15 **[0048]** Además, un estudio de jugadoras universitarias femeninas de lacrosse demostró que las puntuaciones de TMT B se relacionaban positivamente con menos errores de tiro de lacrosse o menos tiros fallidos. Marsh, DW, Richard, LA, Verre, AB, Myers, J. (2010), Relationships Among Balance, Visual Search, and Lacrosse-Shot Accuracy, *J of Str & Cond Res*, 24 (6): 1507-1514. Esto sugiere que el rendimiento deportivo exitoso abarca una interacción compleja de habilidades físicas y cognitivas y que quizás incluso una pequeña mejora puede tener un impacto en el rendimiento. Por lo tanto, las mejoras en la velocidad de procesamiento complejo con suplementos de ASI descritos en este estudio, medida mediante TMT B, respaldan el uso de ASI como un ingrediente nutricional potenciador cognitivo con aplicaciones específicas en deporte, competiciones y otras actividades deportivas. También se pueden ver mejoras en el funcionamiento ejecutivo, así como en la velocidad de procesamiento complejo.

25 **[0049]** Algunas realizaciones proporcionan procedimientos para mejorar la cognición de un individuo conocido por poseer uno o más defectos cognitivos. Algunas realizaciones proporcionan procedimientos para mejorar la cognición de un individuo que tiene una lesión cerebral. En algunas realizaciones, la lesión cerebral es una lesión cerebral traumática. En algunas realizaciones, la lesión cerebral se debe a un evento isquémico, por ejemplo, un accidente cerebrovascular. En algunas realizaciones, la lesión cerebral se debe a anoxia cerebral.

30 **[0050]** En algunas realizaciones, el defecto o trastorno cognitivo se identifica mediante una o más pruebas físicas de diagnóstico, incluyendo, pero no limitado a, examen físico por un médico, enfermera, auxiliar, psicólogo, consejero del médico u otro profesional médico. En algunas realizaciones, el examen físico comprende un autoexamen. Por ejemplo, los síntomas de un accidente cerebrovascular o una lesión en la cabeza pueden incluir monoparesia, hemiparesia, cuadriparesia, déficits hemisensoriales, pérdida de visión monocular o binocular, pérdida visual, déficit del campo visual, asomía, afasia, diplopía, caída facial, disartria, ataxia, vértigo y combinaciones de los mismos. Un individuo puede autoevaluar tales síntomas y autoinformar para el tratamiento. En algunas realizaciones, el examen físico comprende una o más evaluaciones de imágenes médicas, que incluyen, pero no se limitan a, rayos X, tomografía computarizada, exploración PET, resonancia magnética (MRI) y/o resonancia magnética funcional (fMRI). El diagnóstico y/o la identificación también se pueden obtener utilizando pautas establecidas. Por ejemplo, puede usarse DSM-5, por ejemplo, para identificar pacientes con TDAH.

45 **[0051]** En algunas realizaciones, el individuo en necesidad del mismo es identificado por una o más pruebas de diagnóstico cognitivas/mental. Ciertos ejemplos no limitantes de pruebas de diagnóstico cognitivas/mentales incluyen el minexamen de estado mental modificado (3MS); Recuperación de tres palabras (3WR); Cribado de 7 minutos (7MS); Cribado Cognitivo AB (ABCS); Examen cognitivo de Addenbrooke (revisado) (ACER); Prueba mental abreviada (AMT); Breve cribado de Alzheimer (BAS); Breve escala cognitiva (BCS); Instrumento de cribado de habilidades cognitivas (CASI); Prueba de cribado de evaluación cognitiva (CAST); Examen de cribado de capacidad cognitiva (CCSE); Prueba de dibujo del reloj (CDT); Observador del Deterioro cognitivo (DECO); DemTect; Cuestionario de demencia (DQ); Evaluación general del médico de la cognición (GPCOG); Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLIT); Cuestionario informante sobre deterioro cognitivo en ancianos (IQCODE); Cuestionario informante sobre deterioro cognitivo en ancianos - Forma abreviada (IQCODE-SF); Cribado de agudeza cognitiva de Minnesota (MCAS); Mini-Cog; Cribado de deterioro de la memoria (MIS); Minexamen del estado mental (MMSE); Cribado Mont Montpellier (MMS); Examen de estado cognitivo neuroconductual (NCSE); Versión de Rotterdam del examen cognitivo de Cambridge (R-CAMCOG); Prueba de cribado rápido de demencia (RDST); Instrumento de cribado corto y dulce (SASSI); Seleccionados de Síntomas de Demencia (SDS); seleccionador de seis puntos (SIS); Cuestionario de memoria corta (SMQ); Prueba de concentración de memoria de orientación corta (S-OMC); Cuestionario breve de estado mental portátil (SPMSQ); Prueba corta de estados mentales (STMS); Tiempo y cambio (T&C); Entrevista telefónica de estado cognitivo modificado (TICS-M); Prueba de trazado (TMT); Fluidez Verbal - Categorías (VFC); Prueba WORLD modificada (WORLD).

60 **[0052]** Las pruebas cognitivas/mentales se usan para evaluar el estado mental de un individuo con el fin de evaluar los defectos cognitivos, por ejemplo, una lesión cerebral, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, anoxia cerebral, demencia, DCL, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, TDAH, y/o pérdida de

memoria relacionada con la edad. Dichas pruebas cognitivas/mentales pueden usarse solas, o en combinación, y pueden usarse solas, o en combinación con un examen físico.

5 **[0053]** En algunas realizaciones, el defecto cognitivo se identifica por una o más pruebas de diagnóstico físicas. En algunas realizaciones, el defecto cognitivo se identifica mediante una o más pruebas de diagnóstico cognitivas. En algunas realizaciones, el defecto cognitivo se identifica mediante una combinación de una o más pruebas de diagnóstico físicas y una o más pruebas de diagnóstico cognitivas.

10 **[0054]** La administración de la una o más de las composiciones descritas en el presente documento puede ser mediante cualquiera de los procedimientos de administración aquí descritos o mediante procedimientos de administración conocidos por un experto en la técnica. Las composiciones pueden administrarse por vía oral, a través de nutrición parenteral, por ejemplo, sonda de alimentación o por vía intravenosa, y a través de otros medios conocidos.

15 **[0055]** Para la administración oral, las composiciones descritas en el presente documento pueden proporcionarse como un comprimido, suspensión acuosa o en aceite, polvo dispersable o gránulo, emulsión, cápsula dura o blanda, jarabe, elixir, o bebida. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticamente aceptables y tales composiciones pueden contener uno o más de los siguientes agentes: edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los agentes edulcorantes y aromatizantes aumentarán la palatabilidad de la preparación. Los comprimidos que contienen los complejos mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como los excipientes, son compatibles con los otros ingredientes de la formulación (así como no perjudiciales para el paciente). Tales excipientes incluyen diluyentes inertes, tales como  
20 carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, para proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo  
25 más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

35 **[0056]** Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas pueden contener el complejo de la invención mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, uno o más conservantes, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

40 **[0057]** Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. La suspensión oleosa puede contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, tales como los establecidos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante un antioxidante agregado, tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

55 **[0058]** Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

60 **[0059]** El complejo para la administración parenteral puede estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos, tales como el ácido oleico, también se pueden usar en la preparación de preparaciones inyectables.

65

5 [0060] Las composiciones también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como el aceite de oliva o el aceite de arachis, un aceite mineral, tal como la parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfátidos naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como el monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

10 [0061] Se entenderá que la cantidad del complejo se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única. Dichas formas variarán según el huésped tratado y el modo particular de administración.

15 [0062] Cuando se administra a un mamífero, por ejemplo, a un animal para uso veterinario o para la mejora del ganado, o a un ser humano para uso terapéutico, las composiciones descritas en el presente documento se administran en forma aislada o como la forma aislada en una composición terapéutica. Tal como se usa en el presente documento, "aislada" significa que las composiciones descritas en el presente documento están separadas de otros componentes de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula o alimento, preferiblemente cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferiblemente, mediante técnicas convencionales, las composiciones descritas en el presente documento se purifican. Tal como se usa en el presente documento, "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos el 95%, preferiblemente al menos el 98% de la composición.

20 [0063] En algunos aspectos, el silicato de arginina se puede añadir a los alimentos que están diseñados para los animales. Por ejemplo, la formulación puede agregarse y/o comprender un premio o galleta para mascotas, por ejemplo, una galleta para perros o un premio para gatos

25 [0064] Las suspensiones acuosas pueden contener los complejos descritos en este documento mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, uno o más conservantes, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

30 [0065] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. La suspensión oleosa puede contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, tales como los establecidos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante un antioxidante añadido, tal como ácido ascórbico. Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo, tal como un polvo o gránulo dispersable en agua, en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden incluir un demulcente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

35 [0066] Las composiciones para administración parenteral pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos, tales como el ácido oleico, también se pueden usar en preparaciones inyectables.

45 [0067] Los complejos descritos también se pueden administrar por inhalación. En esta ruta de administración, un complejo de arginina silicato inositol se puede disolver en agua u otro líquido portador farmacéuticamente aceptable para inhalación, o proporcionarse como un polvo seco, y, a continuación, introducirlo en un gas o polvo que, a continuación, es inhalado por el paciente en un volumen apropiado para proporcionar al paciente una cantidad medida de un complejo de arginina silicato inositol.

50 [0068] Los vehículos de liberación controlada son bien conocidos para los expertos en las ciencias farmacéuticas. La tecnología y los productos en esta técnica se denominan de forma variable liberación controlada, liberación sostenida, acción prolongada, depósito, repositorio, acción retardada, liberación retardada y liberación programada; las palabras "liberación controlada", tal como se usan en este documento, tienen la intención de incorporar cada una de las tecnologías anteriores.

65

- 5 **[0069]** Se conocen numerosos vehículos de liberación controlada, que incluyen polímeros biodegradables o bioerosionables, tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico y colágeno regenerado. Los dispositivos de liberación controlada de fármacos conocidos incluyen cremas, lociones, comprimidos, cápsulas, geles, microesferas, liposomas, insertos oculares, minibombas y otros dispositivos de infusión, tales como bombas y jeringas. Las matrices poliméricas implantables o inyectables, y las formulaciones transdérmicas, a partir de las cuales los principios activos se liberan lentamente, también son bien conocidas y pueden usarse en los procedimientos descritos.
- 10 **[0070]** Las preparaciones de liberación controlada se pueden conseguir mediante el uso de polímeros para formar complejos con o absorber el complejo de arginina silicato inositol. El suministro controlado puede ejercerse seleccionando macromoléculas apropiadas, tales como poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, acetato de etilenvinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y sulfato de protamina, y la concentración de estas macromoléculas, así como los procedimientos de incorporación, se seleccionan para controlar la liberación del complejo activo.
- 15 **[0071]** La liberación controlada de complejos activos puede tomarse que significa cualquiera de las formas de dosificación de liberación prolongada. Los siguientes términos pueden considerarse sustancialmente equivalentes a la liberación controlada, a los efectos de la presente divulgación: liberación continua, liberación controlada, liberación retardada, depósito, liberación gradual, liberación a largo plazo, liberación programada, liberación prolongada, liberación programada, liberación proporcional, liberación extendida, repositorio, retardo, liberación lenta, liberación espaciada, liberación sostenida, "time coat", liberación con el tiempo, acción retardada, acción prolongada, acción con el tiempo en fases, acción prolongada, acción prolongada, medicamentos de acción sostenida y liberación prolongada, liberación en términos del nivel de pH en las tripas y el intestino, descomposición de la molécula y en función de la absorción y biodisponibilidad.
- 20 **[0072]** Los hidrogeles, en el que se disuelve un complejo de arginina silicato inositol en un constituyente acuoso para liberarse gradualmente con el tiempo, se pueden preparar mediante copolimerización de monómeros mono-olefínicos hidrófilos, tales como metacrilato de etilenglicol. Se pueden usar dispositivos de matriz, en los que se dispersa un complejo de arginina silicato inositol en una matriz de material portador. El portador puede ser poroso, no poroso, sólido, semisólido, permeable o impermeable. Alternativamente, puede usarse un dispositivo que comprende un depósito central de un complejo de arginina silicato inositol rodeado por una membrana de control de velocidad para controlar la liberación del complejo. Las membranas de control de la velocidad incluyen un copolímero de etileno-acetato de vinilo o tereftalato de butileno/tereftalato de politetrametilenoéter. También se contempla el uso de depósitos de caucho de silicio.
- 25 **[0073]** Las formulaciones orales de liberación controlada también son bien conocidas. En una realización, el complejo activo se incorpora en una matriz soluble o erosionable, tal como una píldora o una pastilla. En otro ejemplo, las formulaciones orales pueden ser un líquido utilizado para administración sublingual. Estas composiciones líquidas también pueden estar en forma de gel o pasta. Se usan habitualmente gomas hidrófilas, tales como la hidroximetilcelulosa. Se puede usar un agente lubricante, tal como el estearato de magnesio, ácido esteárico o estearato de calcio, para ayudar en el proceso de formación de comprimidos. En una realización preferida, también se pueden usar parches transdérmicos, depósitos de estado estacionario intercalados entre un soporte impermeable y una cara de membrana, y formulaciones transdérmicas, para administrar un complejo de arginina silicato inositol. Los sistemas de administración transdérmica son bien conocidos en la técnica. Un tipo de parche transdérmico es una matriz polimérica en la que el agente activo se disuelve en una matriz polimérica a través de la cual el principio activo se difunde a la piel.
- 30 **[0074]** La cantidad de un complejo que será efectiva en el tratamiento de un trastorno o afección particular descrita en el presente documento dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. Además, los ensayos in vitro o in vivo pueden emplearse opcionalmente para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos.
- 35 **[0075]** Las composiciones descritas en el presente documento preferiblemente se pueden formular con otros principios activos. Por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse en combinación con donepezilo. La frase de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificadas y a aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada. De este modo, por ejemplo, una composición que consiste esencialmente en silicato de arginina no incluiría otros ingredientes que se sabe que tratan y/o previenen el deterioro cognitivo (por ejemplo, donepezilo).
- 40 **[0076]** Las composiciones descritas en este documento también pueden formularse con cromo. De manera similar, los procedimientos descritos en este documento pueden incluir la administración de una cantidad de cromo. El cromo se puede proporcionar como picolinato de cromo, tripicolinato de cromo, nicotinato de cromo, polinicotinato de cromo, cloruro de cromo, histidinato de cromo, nicotinato glicinato de cromo, fenilalanina con cromo, levadura de cromo o combinaciones de los mismos. De manera similar, el cromo se puede proporcionar como cromo e histidina, un complejo de histidinato y cromo, trihistidinato de cromo, un complejo de polihistidinato de cromo, acetato de

5 cromo, picolinato de cromo, tripicolinato de cromo, cloruro de cromo, nicotinato de cromo, o combinaciones de los mismos, incluidas sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, o mezclas de los mismos en combinación. Las composiciones pueden incluir 100 µg - 10 g de cromo. En algunos aspectos, las composiciones se formulan para proporcionar 1.000 µg por día.

5 **[0077]** Los complejos se pueden administrar una vez, dos veces, o tres veces por día. En algunos aspectos, los complejos se administran cuatro veces al día. Por ejemplo, los complejos pueden administrarse antes, después o durante una comida.

## 10 EJEMPLOS

15 **[0078]** Las composiciones que comprenden ASI (Nitrosigine® - 1500 mg/día) se ensayaron en dos estudios de diseño cruzado doble ciego controlado con placebo (DBPC-X) utilizando la prueba de trazado (TMT) como medida de los resultados cognitivos. TMT A implica conectar una secuencia de números, mientras que TMT B implica conectar una secuencia alterna de números y letras. Los tiempos más rápidos en TMT B están asociados con una búsqueda visual mejorada, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental y funciones ejecutivas bajo presión.

### Ejemplo 1

20 **[0079]** La finalidad del primer estudio fue determinar los efectos de una dosis única y 14 días de utilización de Nitrosigine® en comparación con placebo en la cognición mediante pruebas automatizadas de trazado A y B.

25 **[0080]** Para evaluar las variables de seguridad, se controlaron los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca (desde predosis a aproximadamente 25 minutos después de la dosis y con 14 días de utilización desde la predosis el día 1 hasta después de la dosis el día 14), junto con la aparición de eventos adversos (durante las visitas 2 y 4 y con 14 días de uso).

30 **[0081]** Se realizó un ensayo clínico farmacocinético/farmacodinámico/seguridad de etiqueta abierta para caracterizar la seguridad, farmacocinética, y la farmacodinámica de Nitrosigine®. El estudio respalda el hecho de que los productos que contienen arginina aumentan los niveles circulantes de arginina (se observaron aumentos significativos en la arginina plasmática con una dosis única y 14 días de uso de Nitrosigine®). El estudio también respalda el hallazgo de que este aumento en la arginina circulante aumenta los niveles de NO. Se observó un aumento significativo en el nitrito salival basal después de 14 días de uso de Nitrosigine®, lo que puede apoyar alguna mejora en la producción de NO.

35 **[0082]** El estudio también trató de determinar la seguridad de 14 días de uso de Nitrosigine® en comparación con placebo en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, los eventos adversos, y las observaciones subjetivas. Para determinar la seguridad de una dosis única de Nitrosigine® en comparación con el placebo, se tomaron muestras de presión arterial y frecuencia cardíaca. Excluyendo la visita de selección, cada sujeto que completó el estudio participó durante aproximadamente 35 días, con 14 días desde la visita dos a la visita tres y 14 días desde la visita cuatro a la visita cinco ( $\pm$  tres días para las visitas 3 y 5). Las visitas tres y cuatro fueron separadas por al menos siete días (por lo que hubo un mínimo de siete días entre los productos).

40 **[0083]** Los participantes se inscribieron, y cada sujeto recibió ambos productos de ensayo, en una secuencia asignada aleatoriamente. La inscripción planificada eran hombres adultos, de 18 a 35 años, con un IMC de 19 a < 29,9 kg/m<sup>2</sup>, no fumadores, que habían realizado entrenamiento con pesas al menos tres veces por semana durante al menos los seis meses anteriores al inicio del ensayo, y en general en buen estado de salud y apropiado para el ejercicio según lo determinado por el examen físico, el historial médico y el electrocardiograma (ECG).

45 **[0084]** La elegibilidad se determinó en la visita de selección (con todos los procedimientos de selección realizados después del proceso de Consentimiento informado). Los procedimientos de selección incluyeron determinar la altura y el peso de los sujetos (el IMC de 19 a <32 kg/m<sup>2</sup> es inclusivo), revisar el historial médico y los medicamentos actuales, verificar los signos vitales, incluida la presión arterial (una presión arterial  $\geq$  140/90 mmHg fue excluyente) y realizar un ECG. Se recogió sangre en la visita de selección y se utilizó un panel metabólico completo y un recuento sanguíneo completo con diferencial para evaluar la elegibilidad del estudio. También se estimó el máximo de una repetición de los sujetos (1-RM).

50 **[0085]** Todos los sujetos elegibles fueron programados para dos pruebas (una con el producto activo, una con placebo, en orden aleatorio), consistiendo cada prueba de dos visitas (línea base y las visitas de seguimiento, en el Día 1 y el Día 14 de tomar producto  $\pm$  tres días), separados por un mínimo de siete días. Los sujetos tomaron cada producto durante 14 días ( $\pm$  tres días). Los sujetos recibieron instrucciones de no hacer ejercicio durante las 24 horas previas a las visitas. Los sujetos también recibirían instrucciones de ayunar después de la medianoche la noche anterior a las visitas.

- 5 **[0086]** A los sujetos se les proporcionó una dosis del producto del estudio en todas las visitas. También se les proporcionó un producto de estudio para tomar en casa durante el tiempo entre las visitas de referencia y de seguimiento. El cumplimiento se midió mediante el procedimiento de conteo del paquete de barras. Al documentar la cantidad de días del calendario (incluidos los días de las visitas) y la cantidad de paquetes de barras que deberían haberse utilizado durante estos días, se podría calcular el cumplimiento de cada producto.
- 10 **[0087]** El producto probado incluía los siguientes ingredientes: arginina, silicato, inositol, y potasio (total de carbohidratos 0,9245 gramos; ASI 1.500 mg), y los siguientes ingredientes inactivos: ácido cítrico, maltodextrina, sabor natural, sucralosa, acesulfamo de potasio, FD&C Red 40.
- 15 **[0088]** El placebo incluía los siguientes ingredientes: ácido cítrico, maltodextrina, sabor natural, sucralosa, acesulfamo de potasio, FD & C Red 40 (2.82 gramos de hidratos de carbono).
- 20 **[0089]** La primera dosis del primer producto fue tomada en la primera visita basal. La dosis final del primer producto se tomó en la primera visita de seguimiento. La primera dosis del segundo producto se tomó en la segunda visita inicial. La dosis final del segundo producto se tomó en la segunda visita de seguimiento. Durante los días entre las visitas basales y las visitas de seguimiento, los sujetos consumieron un paquete (un paquete en barras), una vez por día. Con respecto al momento de consumo del producto: en días sin ejercicio, los sujetos tomaron el producto por la mañana, sin comida; en días con ejercicio, los sujetos tomaron el producto 30 minutos antes de hacer ejercicio. Los sujetos recibieron una botella agitadora para usar en la preparación del producto.
- 25 **[0090]** Los pacientes fueron instruidos para agitar el paquete y cortar la parte superior; verter todo el contenido del paquete en barras en la botella agitadora en seco; verter 10 oz (aproximadamente 300 ml) de agua a temperatura ambiente en la botella agitadora; cerrar bien la tapa de la botella; agitar la botella vigorosamente durante 20 segundos; comprobar la botella (especialmente la base) en busca de grumos de polvo; repetir las etapas 4 y 5 hasta que no se vean grumos; con el polvo completamente disuelto, el sujeto deberá consumir todo el contenido de la botella en cinco minutos; se puede agregar hielo a la bebida según la preferencia del sujeto; agitar la botella entre sorbos; si quedan residuos en la botella, se rellena con 2 onzas adicionales de agua y hacer que el sujeto beba.
- 30 **[0091]** El producto del estudio tuvo que almacenarse a temperatura ambiente fuera de la luz solar directa. Se ordenó a los sujetos que no tomaran el producto del estudio la mañana de las visitas de seguimiento (visitas 3 y 5) porque el producto tenía que tomarse en el sitio como parte de la visita. Los sujetos fueron instruidos para llevar los paquetes en barras no utilizados a las visitas de seguimiento (visitas 3 y 5).
- 35 **[0092]** Para minimizar el efecto de la secuencia de producto ("carry-over", entrenamiento, fatiga, estacionalidad, etc) en los puntos finales de seguridad y eficacia, el producto activo (A) y placebo (B) fueron administrados a cada sujeto en una de las dos posibles secuencias: A-B o B-A. La aleatorización del bloque 4 se usó para que las dos posibles secuencias de productos se barajaran en orden aleatorio para la asignación a los primeros cuatro sujetos (dos sujetos se asignaron a A-B y dos sujetos se asignaron a B-A), a continuación, se barajaron nuevamente en una permutación aleatoria diferente para la asignación a los siguientes cuatro sujetos, y así sucesivamente para los sujetos restantes que se inscribieron (más un producto adicional de repuesto)
- 40 **[0093]** El análisis principal de eficacia se llevó a cabo sobre una base por protocolo (PP), utilizando la población PP. Si, a juicio del estadístico, se excluyera un número excesivo de sujetos de la población de PP, se podría haber realizado un análisis exploratorio sobre una base de intención de tratar (ITT), utilizando la población de ITT. Pero el desgaste estuvo dentro del límite esperado, por lo que no fue necesario un análisis de ITT.
- 45 **[0094]** El primer estudio DCCP-X se llevó a cabo en sujetos de sexo masculino (N=11 por grupo) que tenían rutinas de ejercicio moderado antes de participar en el estudio. Estos sujetos tomaron ASI diariamente durante 14 días. Cada sujeto fue aleatorizado para recibir ASI en doble ciego o placebo con un período de lavado de siete días en el medio. Los sujetos fueron evaluados en la línea base y en el seguimiento el día 14 en cada período. Se les indicó que se abstuvieran de hacer ejercicio durante 24 horas antes de la prueba y que ayunaran después de la medianoche de la noche anterior.
- 50 **[0095]** Los cambios en la cognición se midieron utilizando la prueba de trazado (TMT). La TMT es uno de los instrumentos más utilizados en la evaluación neuropsicológica como un indicador de la velocidad de procesamiento cognitivo y el funcionamiento ejecutivo. La prueba consta de dos partes (A y B). La variable dependiente para cada parte está representada por el tiempo hasta la finalización de las tareas. TMT A implica conectar una secuencia ascendente de 25 números. TMT B implica conectar una secuencia alterna de 25 números y letras. Los tiempos más rápidos en TMT B están asociados con una búsqueda visual mejorada, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental y funciones ejecutivas bajo demandas de rendimiento. Se ha propuesto que TMT Parte B es más sensible a la flexibilidad cognitiva.
- 55 **[0096]** En el primer estudio DBPC-X, se midieron los cambios en TMT A y TMT B antes y después de las dosis diarias (aproximadamente 10-15 minutos) en términos de cambios desde la línea base en el día 1 y el día 14. Los

resultados del primer estudio DBPC-X se muestran en las **figuras 1-2**. Los tiempos promedio para TMT A y TMT B se pueden observar en las **Tablas 1-2**.

**Tabla 1. – Estudio 1 de las tiempos de TMT A (observado ± DE)**

	Línea base	Día 1	Día 14 (dosis previa)
ASI	16,4 ± 6,7	15,8 ± 7,3	17,8 ± 8,8
Placebo	18,3 ± 8,7	15,9 ± 3,8	16,0 ± 7,1

**Tabla 2. – Estudio 1 de las tiempos de TMT A (observado ± DE)**

	Línea base	Día 1	Día 14 (dosis previa)
ASI	47,3 ± 29,7	35,5 ± 18,5	33,9 ± 13,1
Placebo	43,6 ± 17,8	31,3 ± 10,1	38,2 ± 18,8

**[0097]** Datos adicionales de TMT B se muestran en la Tabla 3.

Visita	Grupo de nitrosigine®	Grupo placebo	Valor p	
			t de Student (1 lado)	ANCOVA
D1: Línea base (“BL”) Predosis/Ej	47,3 ± 29,7 (11) 42,3 (16,7-121,9)	43,6 ± 17,8 (11) 40,8 (22,1-83,9)	0,366	--
D1: Postdosis/Preej.	35,5 ± 18,5 (11) 35,9 (13,8-84,1)	31,3 ± 10,1 (11) 30,1 (17,3-50,2)	0,257	--
D14: Predosis/Ej.	33,9 ± 13,1 (11) 31,5 (15,4-69)	38,2 ± 18,8 (11) 35,9 (17-73,2)	0,272	--
D14: Postdosis/Preej.	30,8 ± 21,7 (11) 25,4 (11,5-92,6)	36,8 ± 25,8 (11) 31,5 (12,8-100,3)	0,283	--
BL hasta postdosis/Preej. (día 1)	-11,8 ± 17 (11) -7,6 (-45,8-10,1) p = 0,045	-12,4 ± 11,7 (11) -10,2 (-45,6-0,2) p = 0,006	0,463	0,520
Predosis/Ej (día 14) hasta Postdosis/Preej. (día 14)	-3,1 ± 10 (11) -5,6 (-12,3-23,6) p = 0,333	-1,4 ± 17,1 (11) -0,8 (-33,3-27,1) p = 0,795	0,392	0,895
<b>BL hasta Predosis/Ej. (día 14)</b>	<b>-13,4 ± 19,4 (11)</b> <b>-5,2 (-52,9-6,5)</b> <b>p = 0,045</b>	<b>-5,5 ± 8,8 (11)</b> <b>-5,1 (-20,4-11)</b> <b>p = 0,067</b>	<b>0,119</b>	<b>0,163</b>
Diferencia en cambio agudo: D1 vs. Día 14	8,7 ± 23,1 (11) -0,9 (-15,4-61,4) p = 0,239	11 ± 24,7 (11) 4,8 (-19,8-72,7) p = 0,172	0,414	0,800

**Tabla 3. Estudio 1 Prueba automática del trazado Parte B tiempo, por punto de tiempo, por producto**

**[0098]** Tal como se muestra en la Tabla 3, el tiempo de TMT B disminuyó significativamente después de 14 días de tratamiento en 13,4 segundos en el grupo de ASI (p = 0,045) desde un tiempo de línea de base de 47,3 segundos (una mejora del 28%), en comparación con una disminución no significativa de 5,5 segundos en el grupo placebo (p = 0,067). Si bien los tiempos de TMT A no mejoraron, la mejora significativa en los tiempos de la prueba de TMT B sugiere preliminarmente una velocidad de procesamiento complejo mejorada en sujetos tratados con ASI. Otros dominios cognitivos también pueden mejorarse.

Ejemplo 2

**[0099]** El propósito de este estudio fue determinar los efectos de una sola dosis y cuatro días de utilización de Nitrosigine® en comparación con placebo en la cognición, tal como se mide mediante Pruebas automatizadas de Trazado A y B.

**[0100]** El segundo estudio DBPC-X se realizó en sujetos masculinos (población descrita anteriormente en el Ejemplo 1; N = 16 por grupo) que tenían rutinas de ejercicio limitadas antes de participar en el estudio. Estos sujetos tomaron ASI diariamente durante 3 días. Los resultados del primer estudio DBPC-X se muestran en las figuras 3-4. Los tiempos medios para TMT A y TMT B se pueden observar en las Tablas 4-5.

**Tabla 4. – Estudio 2 de las tiempos de TMT A (observado ± DE)**

	Línea base	Día 1	Día 3 (dosis previa)
ASI	20,7 ± 5,1	19,5 ± 6,5	18,6 ± 6,2
Placebo	22,8 ± 8,6	19,7 ± 7,6	20,6 ± 6,5

Tabla 5. – Estudio 2 de las tiempos de TMT A (observado ± DE)

	Línea base	Día 1	Día 3 (dosis previa)
ASI	52,7 ± 21,1	40,8 ± 19,4	38,0 ± 17,2
Placebo	59,1 ± 26,3	54,8 ± 28,8	54,0 ± 44,7

5

[0101] Datos adicionales de TMT B se muestran en la Tabla 6.

Visita	Grupo de nitrosigine®	Grupo placebo	Valor p	
			t de Student (1 lado)	ANCOVA
Hora 0: Línea base ("BL") Predosis/Ej	52,7,3 ± 21,1 (13) 43 (31-103)	59,1 ± 26,3 (16) 60,5 (23-118,7)	0,241	--
Hora 0: Postdosis/Preej.	40,8 ± 19,4 (15) 37 (21-93)	54,8 ± 28,8 (15) 42,5 (20-206)	0,065	--
Hora 72: Predosis/Ej.	38 ± 17,2 (15) 32 (20-82)	54 ± 44,7 (16) 42,5 (20-206)	0,102	--
Hora 72: Postdosis/Preej.	35,5 ± 16,2 (15) 32 (22-86)	43,4 ± 27,6 (16) 33,5 (16-112)	0,487	--
Cambio desde predosis/Ej. (hora 0) hasta post-dosis/Preej. (hora 0)	-17,6 ± 15,3 (13) -19 (-46-11) p = 0,001	-4,9 ± 21,1 (15) -3 (-51--35) p = 0,384	0,042	0,024
Cambio desde Predosis/Ej. (hora 72) hasta Postdosis/Preej. (hora 72)	-2,5 ± 10,4 (15) 1 (-23-11) p = 0,372	-10,7 ± 25,2 (16) -4 (-94-20) p = 0,110	0,125	0,808
BL desde predosis/Ej. (hora 0) hasta Postdosis/Preej. (hora 72)	-18,5 ± 11,1 (13) -15 (-38-3) p < 0,005	-5,1 ± 30,5 (16) -7,2 (-42-87,35) p = 0,517	0,073	0,161
Diferencia en cambio agudo en hora 0 y cambio agudo en hora 72	15,5 ± 14,9 (13) 10 (-1-54) p = 0,003	6,6 ± 29,3 (15) 0,2 (-92,6-26) p = 0,400	0,011	0,122

Tabla 6. Estudio 2 Prueba automática del trazado Parte B tiempo, por punto de tiempo, por producto

10 [0102] Aproximadamente 10 minutos después de tomar la primera dosis, el tiempo de TMT B disminuyó en 17,6 segundos en el grupo ASI (p = 0,001) desde el tiempo de la línea base de 52,7 segundos (una mejora del 33 %), en comparación con una disminución de 4,9 segundos en el grupo placebo (p = 0,384). Los cambios en los tiempos de TMT B después de 10 minutos fueron estadísticamente significativos entre los grupos (p = 0,024). Después de 3 días de dosificación, el tiempo de TMT B disminuyó 18,5 segundos en comparación con la línea base (p < 0,0005), una mejora del 35%, mientras que el grupo de placebo disminuyó 5,1 segundos (p = 0,517). No se observaron cambios significativos en los tiempos de TMT A en ninguno de los grupos. Este estudio no planteó problemas de seguridad.

20 [0103] Estos hallazgos muestran que las dosis diarias de ASI mejoraron significativamente los tiempos de TMT B, con efectos observados en tan solo 10 minutos después de la dosificación y la mejora continua durante 14 días. La nitrosigina condujo a una disminución significativa en el tiempo de TMT B en comparación con el placebo, con un tamaño de efecto de d = 0,80, lo que muestra que la fuerza del efecto es considerable. La mejora en los tiempos de la prueba de TMT B sugiere una velocidad de procesamiento complejo mejorada en sujetos tratados con ASI.

25 [0104] Si bien los efectos esperados de la práctica se observaron en el grupo placebo, las reducciones en los tiempos de finalización observados con la suplementación con ASI fueron mayores de lo que se esperaría de los efectos de una práctica simple sola. Las reducciones en los tiempos de finalización observados con la suplementación con ASI tuvieron tamaños de efecto de d = 0,45, d = 0,70 y d = 0,80, lo que muestra que la fuerza

5 del efecto es considerable (efecto de medio a grande). Los datos también demuestran los beneficios observados con la suplementación aguda, dentro de los 10 minutos de la dosificación, lo que puede sugerir un beneficio inmediatamente antes de la competición o el ejercicio. La realización de TMT B requiere un funcionamiento ejecutivo, velocidad y memoria de trabajo. Cabe señalar que no se observaron problemas de seguridad con el uso único y repetido durante 14 días.

Ejemplo 3: Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, controlado con placebo que evalúa la administración de ASI a individuos con déficits cognitivos

10 **[0105]** En un ensayo aleatorizado, cruzado, controlado con placebo, se seleccionan 50 sujetos para déficit cognitivo basados en autoinformes o informes de amigos o familiares. Los sujetos se seleccionan utilizando una batería de cuatro evaluaciones cognitivas: el miniexamen de estado mental modificado (3MS), el instrumento de cribado de habilidades cognitivas (CASI), el breve cribado de Alzheimer (BAS) y el Cuestionario de memoria corta (SMQ). Según los resultados de esta evaluación, se seleccionan 35 sujetos para proceder en el ensayo.

15 **[0106]** El complejo de arginina silicato inositol se prepara, tal como se describe en los ejemplos anteriores, y es auto-administrado dos veces al día en dosis de 1 gramo, para un total de 2 gramos del complejo por día en el grupo de estudio A. El grupo de estudio B también recibe el complejo dos veces al día en dosis de 1 gramo, para un total de 2 gramos por día en combinación con donepezilo (un total de 10 mg/día). El Grupo de estudio C recibe el complejo dos veces al día en dosis de 1 gramo, para un total de 2 gramos por día en combinación con cromo (un total de 500 µg/día). El grupo de control recibe 2 gramos de un complejo placebo (inositol solo) por día en dosis de 1 gramo.

20 **[0107]** Los sujetos se evalúan usando el mismo panel de pruebas cognitivas en una semana, cuatro semanas, ocho semanas, doce semanas y dieciséis semanas.

25 **[0108]** El grupo de control no muestra ninguna mejora significativa en ningún punto de tiempo. Los Grupos de estudio A y B y C exhiben una mejora cognitiva significativa en cada panel cognitivo a partir del punto de tiempo de una semana, con un aumento gradual en el tiempo, hasta el final del estudio. Las personas en el Grupo de Estudio B que obtienen una puntuación baja en el BAS muestran la mejoría más grande. El grupo de estudio C actúa mejor que el grupo de estudio A.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Silicato de arginina estabilizado con inositol para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno cognitivo en un sujeto.
2. Silicato de arginina estabilizado con inositol para uso, según la reivindicación 1, en el que el sujeto es un ser humano.
- 10 3. Silicato de arginina estabilizado con inositol para uso, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el trastorno cognitivo se selecciona de accidente cerebrovascular, lesión cerebral anóxica, lesión cerebral traumática, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, DCL, pérdida de memoria relacionada con la edad y TDAH.
- 15 4. Silicato de arginina estabilizado con inositol para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la cantidad de silicato de arginina estabilizado con inositol administrada es de entre 0,5 g y 5 g por día, por ejemplo, 1.500 mg por día.
- 20 5. Silicato de arginina estabilizado con inositol para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el silicato de arginina estabilizado con inositol se administra por vía oral o se autoadministra.
6. Silicato de arginina estabilizado con inositol para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que también se administra una cantidad de un complejo que contiene cromo.
- 25 7. Silicato de arginina estabilizado con inositol para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el tratamiento y/o prevención de trastornos cognitivos comprende además administrar una primera y una segunda evaluación cognitiva sobre el sujeto antes y después de la administración del silicato de arginina estabilizado con inositol, respectivamente, preferiblemente, en el que dicha segunda evaluación cognitiva está mejorada en relación con dicha primera evaluación cognitiva.
- 30 8. Composición que comprende silicato de arginina estabilizado con inositol para uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno cognitivo en un sujeto.
- 35 9. Procedimiento no terapéutico para mejorar la función cognitiva en un sujeto que comprende administrar silicato de arginina estabilizado con inositol al sujeto.
10. Procedimiento no terapéutico, según la reivindicación 9, en el que el sujeto es un ser humano fatigado mental y/o físicamente.
- 40 11. Procedimiento no terapéutico, según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que la cantidad de silicato de arginina estabilizado con inositol administrado es de entre 0,5 g y 5 g por día, por ejemplo 1.500 mg por día.
12. Procedimiento no terapéutico, según cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que el silicato de arginina estabilizado con inositol se administra por vía oral y/o se autoadministra.
- 45 13. Procedimiento no terapéutico, según cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en el que también se administra una cantidad de un complejo que contiene cromo.
- 50 14. Uso no terapéutico de silicato de arginina estabilizado con inositol para mejorar la función cognitiva en un sujeto.
15. Uso no terapéutico de una composición que comprende silicato de arginina estabilizado con inositol para mejorar la función cognitiva en un sujeto.

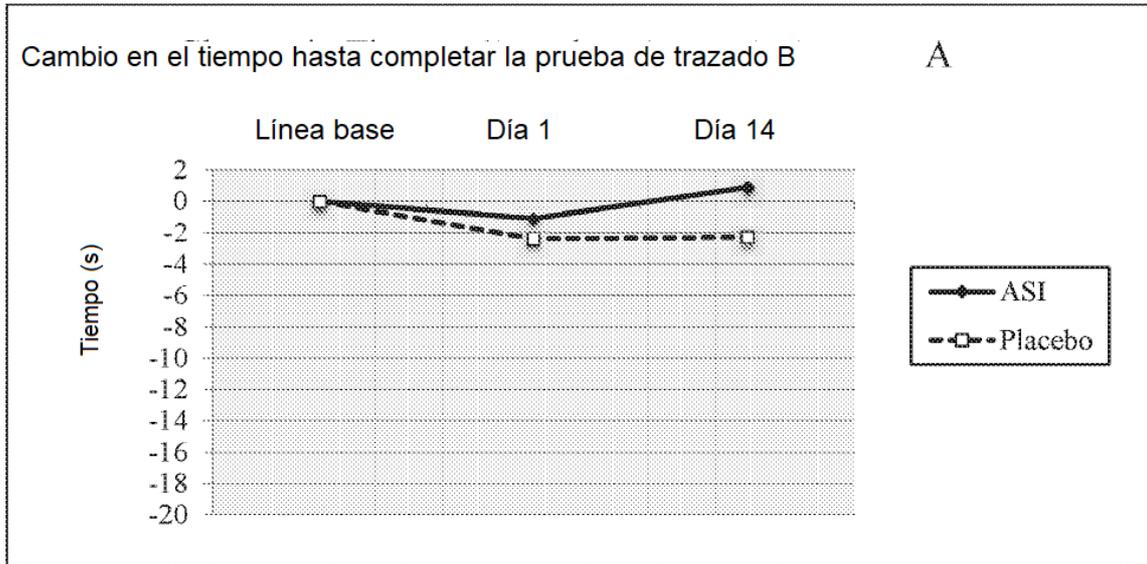


FIG. 1

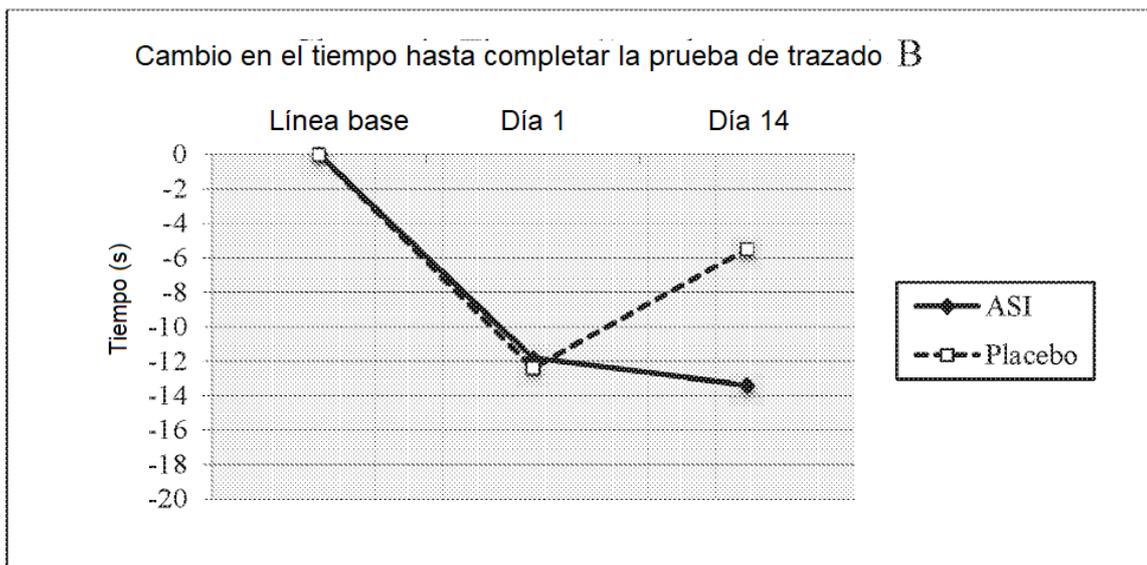


FIG. 2

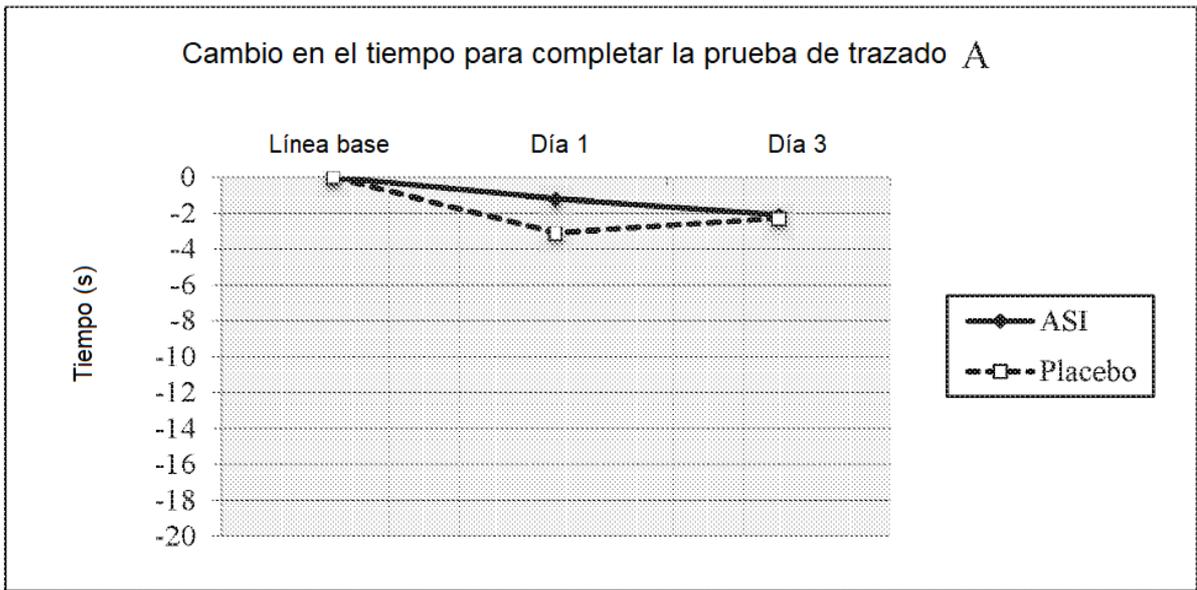


FIG. 3

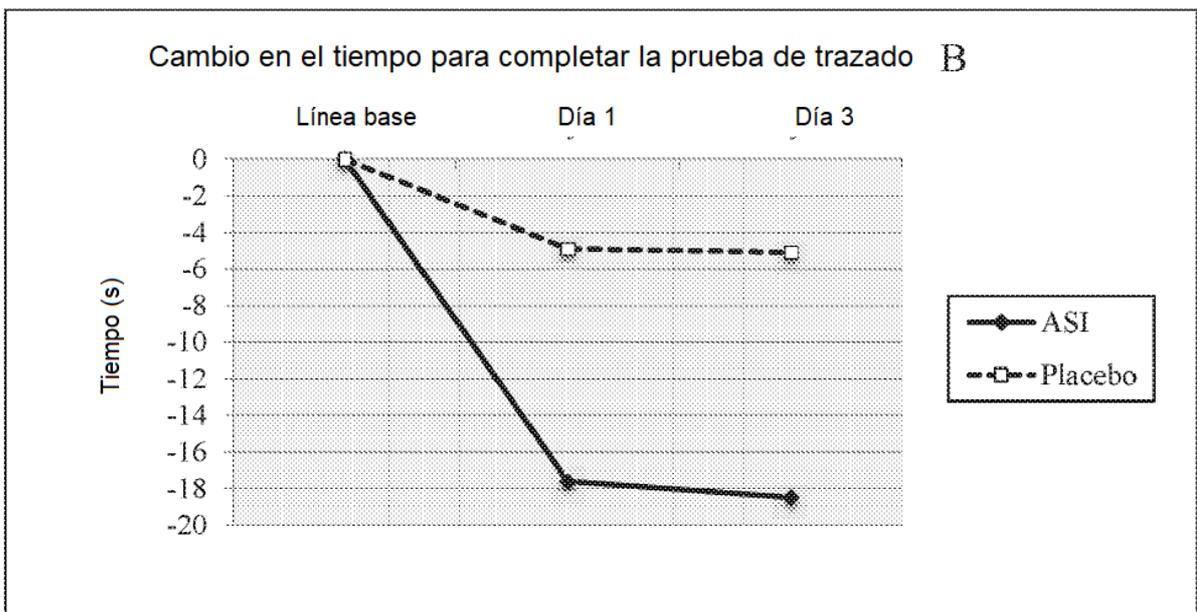


FIG. 4