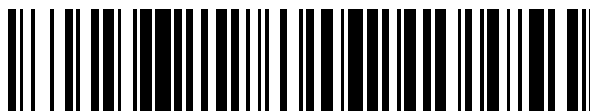


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 123**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2015 PCT/JP2015/065490**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2015 WO15178507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2015 E 15795949 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3148563**

54 Título: **Métodos y composiciones para la potenciación de la capacidad de concentración**

30 Prioridad:

23.05.2014 US 201462002548 P

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

27.11.2019

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**HISHIDA, YUKIHIRO;
IKEDA, TAKESHI;
NAKAGIRI, RYUSUKE y
KAMIMURA, AYAKO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 733 123 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

Métodos y composiciones para la potenciación de la capacidad de concentración

Campo técnico de la invención

5 La presente invención versa sobre composiciones que contienen alanilglutamina o una sal de la misma como principio activo para la potenciación de la capacidad de concentración.

Antecedentes de la invención

10 La alanilglutamina es un dipéptido que contiene dos aminoácidos —alanina y glutamina—, y en el cuerpo es degradado inmediatamente, dando lugar a alanina y glutamina (remitirse a "Clinical Science", 1988, vol. 75, nº 5, pp. 463-8). Es sabido que la acción de la glutamina tiene muchos efectos en las funciones fisiológicas, tales como la regulación del metabolismo de las proteínas musculoesqueléticas, la reparación de la mucosa del intestino delgado y la mejora de la función inmunológica, y se ha documentado que los efectos de la alanina en las funciones fisiológicas incluyen una acción de supresión de los niveles de azúcar en sangre en pacientes con diabetes (remitirse a "L-Alanyl-L-Glutamine", Kyowa Hakko Co., Ltd., 2006, p. 1).

15 También se ha documentado que la alanilglutamina tiene una acción de potenciación del rendimiento de la visión (remitirse a WO 2013/129700 A1).

La alanilglutamina es superior en estabilidad térmica y solubilidad en soluciones acuosas con respecto a la glutamina, que tiene baja solubilidad y estabilidad deficiente (remitirse a "L-Alanyl-L-Glutamine", Kyowa Hakko Co., Ltd., 2006, p. 3), y es usada en agentes nutricionales parenterales como fuente de suministro de glutamina.

No obstante, no se sabe que la alanilglutamina tenga una acción de potenciación de la capacidad de concentración.

20 Compendio de la invención

Un objeto de la presente invención es ofrecer una composición que potencia la capacidad de concentración.

Un aspecto de la presente invención es una composición para la potenciación de la capacidad de concentración que contiene alanilglutamina o una sal de la misma como principio activo.

25 Otro aspecto de la presente invención es un método de potenciación de la capacidad de concentración administrando una cantidad efectiva de alanilglutamina o de una sal de la misma a un sujeto necesitado de ello.

Otro aspecto adicional de la presente invención es el uso de alanilglutamina o de una sal de la misma para producir una composición para la potenciación de la capacidad de concentración.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 es un dibujo que muestra el protocolo de ensayos usado en los Ejemplos.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la pérdida de masa corporal durante una carrera de 60 minutos.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la frecuencia cardíaca durante una carrera de 60 minutos.

35 La Figura 4 es un gráfico que muestra el consumo de oxígeno durante una carrera de 60 minutos.

La Figura 5 es un gráfico que muestra la activación muscular del vastus lateralis durante una carrera de 60 minutos.

40 La Figura 6 es un gráfico que muestra la activación muscular del rectus femoris durante una carrera de 60 minutos.

La Figura 7 es un gráfico que muestra la activación muscular del vastus lateralis durante la carrera hasta el agotamiento.

45 La Figura 8 es un gráfico que muestra la activación muscular del rectus femoris durante la carrera hasta el agotamiento.

La Figura 9 es un gráfico que muestra los niveles de lactato plasmático en los respectivos puntos temporales.

La Figura 10 es un gráfico que muestra los niveles de glucosa plasmática en los respectivos puntos temporales.

50 La Figura 11 es un gráfico que muestra las osmolalidades del plasma en los respectivos puntos temporales.

La Figura 12 es un gráfico que muestra los niveles de potasio plasmático en los respectivos puntos temporales.

La Figura 13 es un gráfico que muestra los niveles medios de potasio plasmático de los participantes en los respectivos

puntos temporales.

La Figura 14 es un gráfico que muestra los niveles de glutamina plasmática en los respectivos puntos temporales.

5 La Figura 15 es un gráfico que muestra la duración de la carrera hasta el agotamiento.

La Figura 16 es un gráfico que muestra el cambio en el tiempo de reacción visual a un estímulo visual.

La Figura 17 es un gráfico que muestra el cambio en el tiempo de reacción motora a un estímulo visual.

10 La Figura 18 es un gráfico que muestra el cambio en el tiempo de reacción física a un estímulo visual.

La Figura 19 es un gráfico que muestra la diferencia en el número de aciertos durante las evaluaciones en el MODO A.

15 La Figura 20 es un gráfico que muestra la diferencia en velocidad por acierto durante las evaluaciones en el MODO A.

La Figura 21 es un gráfico que muestra la diferencia en el número de aciertos durante las evaluaciones en el MODO B.

20 La Figura 22 es un gráfico que muestra la diferencia en velocidad por acierto durante las evaluaciones en el MODO B.

La Figura 23 es un gráfico que muestra el cambio en el seguimiento de múltiples objetos.

La Figura 24 es un gráfico que muestra el cambio en la reacción de la parte inferior del cuerpo.

25 La Figura 25 es un gráfico que muestra el cambio entre ensayos en pruebas de restas en serie.

La Figura 26 es un gráfico que muestra el cambio de tiempo por respuesta acertada entre ensayos en pruebas de restas en serie.

30 La Figura 27 muestra a un sujeto que participa en el ensayo de reacción de la parte inferior del cuerpo en el temporizador de reacción Quick Board™ y el cambio en la reacción de la parte inferior del cuerpo.

Descripción detallada de la invención

En la composición de la presente invención, la alanina y la glutamina son los aminoácidos que constituyen la alanilglutamina. Cada una puede ser de las formas L o D, respectivamente, y se prefieren las formas L.

35 Las sales de alanilglutamina incluyen sales de adición de ácidos, sales metálicas, sales amónicas, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos y similares.

Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos como clorhidrato, hidrosulfato, nitrato y fosfato; y sales de ácidos orgánicos como acetato, maleato, fumarato, citrato, malato, lactato, α -cetoglutarato, gluconato y caprilato.

40 Las sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos como sal de calcio; sal de magnesio; sal de aluminio; sal de cinc y similares.

Las sales amónicas incluyen sales de amonio, tetrametil amonio y similares.

Las sales de adición de aminas orgánicas incluyen sales de morfolino, piperidina y similares.

45 Las sales de adición de aminoácidos incluyen sales de glicina, fenilalanina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

La alanilglutamina puede ser producida según cualquier método, tal como el método sintético, el método enzimático o el método de fermentación.

50 Los métodos para producir alanilglutamina incluyen, por ejemplo, los citados en el Boletín de la Asociación Química del Japón, 34, 739 (1961), 35, 1966 (1962), 37, 200 (1964), en la patente europea nº 311057, en la patente alemana nº 3206784, en la publicación de patente japonesa pendiente de examen nº H6-234715, y en el documento WO2004/058960.

Para la alanilglutamina pueden usarse productos comerciales (los fabricados por Kyowa Hakko, Co., Ltd., Kokusan Kagaku, Co., Ltd., y Bachem AG, etc.).

55 En la presente invención, la capacidad de concentración se refiere a la capacidad de intensificar o mantener la agudeza mental, la atención, la conciencia o similares sobre cierto asunto. La composición de la presente invención puede

potenciar la capacidad de concentración en actividades como el aprendizaje y los deportes. La potenciación de la capacidad de concentración puede dar lugar a la capacidad de reaccionar, tener en cuenta o procesar un estímulo (por ejemplo, un estímulo visual, un estímulo auditivo) o información de una forma más apropiada (por ejemplo, en términos de precisión, rapidez y persistencia).

- 5 La alanilglutamina o una sal de la misma puede ser administrada tal cual como la composición de la presente invención para la potenciación de la capacidad de concentración, pero, preferentemente, la alanilglutamina es proporcionada en cualquiera de diversas preparaciones farmacéuticas.

- 10 Estas preparaciones farmacéuticas contienen alanilglutamina o una sal de la misma como principio activo, pero también pueden contener otros principios activos terapéuticos cualesquiera. Además, estas preparaciones farmacéuticas pueden ser producidas por cualquier método bien conocido en el campo técnico de la industria farmacéutica mezclando principios activos con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 15 Es deseable usar la preparación farmacéutica a través de la vía de administración que sea más efectiva para la potenciación de la capacidad de concentración, y ejemplos de la misma incluyen la administración oral y la administración parenteral, tal como la administración intravenosa, la administración intraperitoneal o la administración subcutánea; pero se prefiere la administración oral.

La forma posológica puede ser preparaciones orales, como comprimidos, polvos, gránulos, píldoras, suspensiones, emulsiones, infusiones/decocciones, cápsulas, jarabes, preparaciones líquidas, elixires, extractos, tinturas y extractos líquidos, o preparaciones parenterales, como inyecciones, goteo IV, cremas y supositorios; pero son preferibles las preparaciones orales.

- 20 Cuando se preparan preparaciones orales, pueden usarse excipientes como materiales de carga, aglutinantes, desintegradores, lubricantes, dispersantes, agentes de suspensión, emulsionantes, diluyentes, tampones, antioxidantes, inhibidores microbianos y similares.

- 25 Pueden formularse preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral —por ejemplo, jarabes— añadiendo: agua; un sacárido como sacarosa, sorbitol o fructosa; un glicol, como polietilenglicol, o propilenglicol; un aceite, como aceite de ajonjolí, aceite de oliva, o aceite de soja; un antiséptico, como un éster de p-hidroxibenzoato; un conservante, como un derivado de paraoxibenzoato, como paraoxibenzoato metílico o benzoato sódico; un sabor, como sabor a fresa o menta; o similares.

- 30 Además, pueden formularse, por ejemplo, comprimidos, polvos o gránulos, cada uno de los cuales es adecuado para la administración oral, añadiendo: un sacárido, como lactosa, azúcar, glucosa, sacarosa, manitol o sorbitol; un almidón, como el de patata, trigo o maíz; una sustancia inorgánica, como carbonato cálcico, sulfato cálcico, carbonato ácido de sodio o cloruro sódico; un material de carga, como celulosa cristalina o polvo vegetal, como polvo de raíz de regaliz, polvo de genciana o similares; un desintegrador, como almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carmelosa sódica, carmelosa cálcica, carbonato cálcico, carbonato ácido de sodio o alginato sódico; un lubricante, como estearato de magnesio, talco, aceite vegetal hidrogenado, macrogol o aceite de silicona; un aglutinante, como alcohol polivinílico, celulosa hidroxipropílica, celulosa metílica, celulosa etílica, carmelosa, gelatina o pasta de almidón; un tensioactivo, como un éster de ácido graso; un plastificante, como glicerol; o similares.

- 40 A las preparaciones adecuadas para la administración oral pueden añadirse aditivos usados generalmente en alimentos o bebidas, que incluyen: edulcorantes, colorantes, conservantes, estabilizantes espesantes, antioxidantes, agentes colorantes, blanqueantes, antifúngicos, gomas base, amargantes, enzimas, ceras, acidulantes, condimentos, emulsionantes, agentes reforzantes, agentes de fabricación, sabores, extractos de especias o similares.

- 45 La preparación adecuada para la administración oral puede ser usada como un alimento o una bebida para la potenciación de la capacidad de concentración, tal como un alimento saludable, un alimento funcional, un suplemento alimenticio o un alimento para un uso específico relacionado con la salud; y estos pueden estar en forma no procesada o en formas tales un alimento en polvo, un alimento en forma de láminas, un alimento embotellado, un alimento enlatado, un alimento en forma de retorta, un alimento en comprimidos, un alimento líquido o una preparación bebible.

- 50 Una administración parenteral adecuada incluye, por ejemplo, una inyección que, preferentemente, contiene una preparación acuosa esterilizada que contiene alanilglutamina o una sal de la misma, que es isotónica para la sangre del receptor. En el caso de una inyección, se prepara, por ejemplo, una solución para la inyección usando un vehículo que contiene una solución de sal, una solución de glucosa o una mezcla de una solución de sal y una solución de glucosa, o similares.

Además, a estas preparaciones parenterales también pueden añadirse uno o más componentes auxiliares seleccionados entre los diluyentes, antisépticos, sabores, materiales de carga, desintegradores, aglutinantes, tensioactivos y plastificantes descritos en los ejemplos de las preparaciones orales y similares.

- 55 En las composiciones de la presente invención, se selecciona de manera apropiada la concentración de alanilglutamina o de una sal de la misma dependiendo del tipo de preparación, del efecto previsto por la administración de la preparación y similares, pero, por ejemplo, la concentración en el caso de una preparación oral suele ser 0,1 a

100% en peso como alanilglutamina o una sal de la misma, preferentemente 0,5 a 70% en peso, y se prefiere en particular 1 a 50% en peso.

La dosis y la frecuencia de administración de las composiciones de la presente invención pueden variar dependiendo de la forma posológica, de la edad y del peso corporal del paciente, y de la naturaleza o la gravedad de los síntomas que deban ser tratados, pero, en general, se administran de una a varias veces al día, habitualmente en una cantidad de 5 mg a 10.000 mg, preferentemente de 50 mg a 5.000 mg, más preferentemente de 500 mg a 3.000 mg por día para un adulto en términos de alanilglutamina o de una sal de la misma. El periodo de dosificación no está limitado en particular, pero suele estar entre 1 día y 1 año, preferentemente entre 2 semanas y 3 meses.

Ejemplos

Objetivos del estudio

- 1) Examinar la eficacia del dipéptido L-alanil-L-glutamina (Sustamina™) en la reacción de las partes superior e inferior del cuerpo, en el seguimiento de múltiples objetos, y en la función cognitiva durante una actividad de resistencia prolongada.
- 2) Examinar la eficacia de la ingesta de Sustamina™ en los cambios en las concentraciones de glutamina, sodio y potasio plasmáticos en comparación con una bebida deportiva que solo tiene sabor.
- 3) Examinar los efectos de la Sustamina™ en el consumo de oxígeno, la frecuencia cardiaca, la presión arterial y el cociente respiratorio durante un ejercicio de resistencia prolongada.
- 4) Examinar los efectos de la Sustamina™ en los patrones de activación muscular y la fatiga durante un ejercicio de resistencia prolongada.

Métodos

Sujetos

Al estudio se presentaron como voluntarios doce corredores varones (media $\pm$ SD [desviación típica]; 23,5 $\pm$ 3,9 años; 70,7 $\pm$ 8,0 kg; 175,5 $\pm$ 5,7 cm; 55,9 $\pm$ 6,2 ml·kg⁻¹·min⁻¹). Tras una explicación de todos los procedimientos, los riesgos y los beneficios, cada participante dio su consentimiento informado antes de participar en este estudio. La Junta Institucional de Revisión de la Universidad aprobó el protocolo de investigación. El protocolo del estudio fue un diseño doble ciego cruzado. No se permitió a los participantes usar ningún suplemento nutricional adicional ni medicamentos mientras estuvieron inscritos en el estudio. La detección de suplementos nutricionales y el uso de fármacos potenciadores del rendimiento se realizó por medio de un cuestionario de historial de salud completado durante el reclutamiento de los participantes.

Protocolo de ensayos

El protocolo de ensayos se muestra en la Figura 1. La recogida de datos se produjo en cuatro ocasiones diferentes. Cada sesión requería que los participantes realizaran una carrera de 60 minutos al 75% de su VO₂máx medida previamente. Tras esta carrera, todos los participantes realizaron una carrera al 90% de su VO₂máx hasta el agotamiento volitivo. Todos los participantes realizaron su primer ensayo (DHI) sin rehidratación alguna. Durante esta sesión, se determinó el peso total perdido durante el ensayo. La pérdida de líquido que se produjo durante esta sesión fue usada entonces para determinar la tasa de sudoración del participante (L·hr⁻¹). Para continuar en el estudio, la tasa de sudoración del participante fue o superó 1,3 L·hr⁻¹. Durante los tres ensayos siguientes, se proporcionaron a los participantes 250 ml de líquido cada 15 minutos en cantidades iguales. Durante uno de los ensayos, los participantes consumieron únicamente una bebida deportiva con sabor (ELECT únicamente), mientras que durante los otros ensayos los participantes consumieron el suplemento de alanina-glutamina (Sustamina™) mezclado en la misma bebida deportiva con sabor a una dosis baja (DB: 300 mg por 500 ml) o alta (DA: 1 g por 500 ml).

Los participantes fueron evaluados para determinar la reacción de las partes superior e inferior del cuerpo, el seguimiento y la función cognitiva antes del inicio de cada sesión de ejercicio y a la conclusión del ejercicio. Durante el protocolo, se midieron cada 15 minutos el consumo de oxígeno, el cociente respiratorio y la frecuencia cardiaca. Se realizaron medidas de electromiografía (EMG) cada 10 minutos durante una carrera de 60 minutos y durante toda la carrera hasta el agotamiento. La señal media de EMG con respecto a la salida máxima de EMG fue promediada a lo largo de toda la carrera de 60 minutos y de la carrera hasta el agotamiento.

Medidas de la hidratación

Dos sesiones de ensayos preliminares, en días no consecutivos, ocurrieron al menos 1 semana antes del inicio del ensayo experimental. Los participantes fueron pesados en varias ocasiones en un estado postabsortivo bien hidratado para establecer un peso corporal de referencia. Se analizó una muestra de orina para obtener la osmolalidad (U_{osm}) por depresión de la temperatura de congelación, y se usó el peso específico de la orina (U_{sg}) por refractometría para documentar la buena hidratación en todos los días preliminares; se definió U_{sg} $\leq$ 1,020 como buena hidratación.

Análisis sanguíneos

Durante cada sesión experimental, se obtuvieron muestras de sangre de referencia (BL) antes del ejercicio. También se obtuvieron muestras adicionales de sangre durante la sesión de ejercicio a los 30 minutos, los 45 minutos y los 60 minutos. Todas las muestras de sangre fueron obtenidas usando una cánula de teflón de calibre 20 colocada en una vena superficial del antebrazo usando una llave de paso de 3 vías con un adaptador de bloqueo luer macho. La cánula se mantuvo expedita usando una solución salina isotónica. Se extrajeron muestras de sangre BL tras un periodo de equilibrio de 15 minutos antes del ejercicio. Las muestras de sangre fueron obtenidas a la misma hora del día durante cada sesión.

Las muestras de sangre fueron extraídas introduciéndolas en tubos no tratados o tratados con EDTA. Las muestras de sangre fueron analizadas por triplicado para obtener el hematocrito mediante la técnica microcapilar y la hemoglobina. La sangre total restante fue centrifugada durante 15 minutos a 1500g a 4°C. El plasma y el suero resultantes fueron divididos en partes alícuotas y almacenados a -80°C hasta su análisis. Las muestras fueron descongeladas una sola vez.

Análisis bioquímicos

Las concentraciones de glucosa y lactato plasmáticos fueron determinadas por duplicado con un analizador automatizado (analizador de metabolitos enzimáticos Analox GM7, Analox Instruments USA, Lunenburg, Massachusetts). La glutamina plasmática fue analizada con el uso de un espectrofotómetro y un equipo de reactivos enzimáticos disponible comercialmente (Abnova, Jhongli, Taiwán) según las instrucciones del fabricante. Los valores de inmunorreactividad sérica se determinaron usando un espectrofotómetro BioTekEon (BioTek, Winooski, Vermont, EE. UU.). Las concentraciones de sodio y potasio plasmáticos fueron evaluadas mediante electrodos selectivos de iones (EasyElectrolyte, Medica, Bedford, Massachusetts). La osmolalidad plasmática fue medida por depresión de la temperatura de congelación (modelo 3320; osmómetro de micromuestras, Advanced Instruments, Inc., Norwood, Massachusetts).

Mediciones de rendimiento

Reacción y agilidad

La medición del tiempo de reacción de la parte superior del cuerpo se realizó en el dispositivo de entrenamiento visuomotor Dynavision D2 (D2; Dynavision International LLC, West Chester, Ohio). El D2 es un dispositivo lumínico de reacción de entrenamiento, desarrollado para entrenar la integración sensorial motora a través del sistema visual. Consiste en un tablero (1,22 m × 1,22 m) que se puede subir o bajar en relación con la altura del operador. Contiene 64 botones diana dispuestos en cinco círculos concéntricos que rodean una pantalla central que pueden iluminarse para servir de estímulo para el participante. A los participantes se les mandó que adoptaran una postura atlética cómoda y se mantuvieran de pie a una distancia del tablero desde la que pudieran alcanzar fácilmente todas las luces. La altura del tablero se ajustó de modo que la pantalla LCD se situara justo por debajo del nivel de los ojos. Se realizó un total de tres ensayos de reacción diferentes. Se indicó a los participantes que fijaran su mirada en la pantalla LCD en el centro del tablero y que mantuvieran su allí su atención durante todo el experimento.

La primera evaluación midió el tiempo de reacción visual, motora y física del participante a un estímulo con la mano dominante. El ensayo se iniciaba cuando el participante ponía y mantenía su mano en el botón "de inicio" iluminado. A continuación, se presentaba un estímulo en una de cinco ubicaciones, paralelas al botón de inicio. El tiempo de reacción visual se determinaba como la cantidad de tiempo desde la identificación del estímulo y el inicio de una reacción al dejar el botón de inicio. El tiempo de respuesta motora se determinaba por el tiempo (medido en centésimas de segundo) que llevaba golpear físicamente el estímulo tras la reacción visual inicial, y era medido como la cantidad de tiempo desde que la mano dejaba el botón de inicio hasta que golpeaba el estímulo. El tiempo de reacción física se determinaba por el tiempo total transcurrido desde la introducción del estímulo diana hasta la finalización física de la tarea (volviendo al botón de inicio después de golpear el estímulo). Se registró el promedio de 10 intentos de cada medida.

La segunda evaluación (MODO A) midió la capacidad del participante de reaccionar a un estímulo al cambiar este posiciones en el tablero. Un estímulo inicial se presentará en el D2 en una ubicación aleatoria de entre 6. El estímulo permanecía iluminado hasta que fuera golpeado por el participante. Acto seguido, el estímulo aparecía en otra ubicación aleatoria. Se indicó al participante que identificara y golpeará tantos estímulos como fuera posible en menos de 60 segundos. Se registraron para cada participante el número de aciertos y el tiempo medio por acierto.

La tercera evaluación (MODO B) fue similar a la medida anterior, porque se pidió a los participantes que reaccionaran a un estímulo visual al cambiar este posiciones en el tablero. Sin embargo, la diferencia entre las dos evaluaciones era que el estímulo se mantenía durante 1 segundo antes de cambiar a otra ubicación aleatoria, y se pidió a cada participante que expresara verbalmente un número de cinco dígitos que se presentaba en la pantalla central del D2 durante cada evaluación. La aparición de los dígitos suponía una exigencia adicional para los recursos de procesamiento de información del participante. Se indicó al participante que identificara con éxito y golpeará cada estímulo antes de que cambiara de posición y que anotara tantos golpes como fuera posible en menos de 60 segundos. Se registró para cada participante el número de aciertos.

El tiempo de reacción de la parte inferior el cuerpo fue evaluado mediante un ensayo de reacción de 20 segundos en el temporizador de reacción (QB) Quick Board™ (The Quick Board, LLC, Memphis, Tennessee). Los participantes estaban de pie sobre un tablero de cinco círculos con un patrón de $2 \times 1 \times 2$. El participante estaba de pie con las piernas abiertas sobre el círculo central y reaccionaba a un estímulo visual situado en una caja de visualización que representaba una de cinco luces potenciales que correspondían a los círculos del tablero. Tras la activación de la luz, el participante intentaba mover el pie más cercano al círculo que correspondiera al estímulo visual. Tras una conexión con éxito, aparecía el estímulo siguiente. Se registraron el número total de intentos coronados por el éxito para el ensayo de 20 segundos y el tiempo medio entre la activación de la luz y la respuesta al círculo correspondiente.

Seguimiento

El seguimiento óptico visual fue evaluado usando un sistema del Entorno Virtual Automático Cavernario (CAVE). El CAVE es una habitación de $2,4 \text{ m} \times 2,4 \text{ m} \times 2,4 \text{ m}$ que incluye una pared frontal para la proyección sobre lienzo que servía como superficie para la proyección de imágenes. Se sincronizaron cuatro proyectores de alta resolución, y la imagen se proyectó en la pantalla frontal. Los participantes siguieron 4 de 8 objetos que se movían en un plano tridimensional. La velocidad de movimiento comenzó con una velocidad de seguimiento lenta y progresó en función del rendimiento del participante individual. Cada participante realizó 10 ensayos. Durante cada ensayo, los participantes llevaban puestas gafas tridimensionales. Se registró la velocidad de movimiento que tuvo más éxito.

Función cognitiva

Para analizar la función cognitiva se utilizó una versión modificada del ensayo original de sietes en serie. Este ensayo consistía en una prueba oral cronometrada de dos minutos en la que se pedía a los participantes que restaran el número 7 de un número aleatorio de cuatro dígitos generado por ordenador para medir con cuánta rapidez y precisión podían calcular un problema matemático simple. Los números generados por ordenador se escribieron en fichas estándar. Se dio a los participantes una pila aleatoria de fichas y se les pidió que completaran tantos cálculos como fuera posible en el periodo de dos minutos. El participante y el encargado de anotar los resultados se sentaban uno frente al otro durante el ensayo. Las respuestas a los cálculos estaban escritas a lápiz en el reverso de las fichas para que las viera el encargado de anotar los resultados. Los participantes no podían ver la respuesta correcta. Una vez que el participante soltaba la ficha, se consideraba que su respuesta era inalterable. Se registraron el número de respuestas correctas y el tiempo medio por respuesta correcta.

Medidas cardiovasculares y metabólicas

Inmediatamente antes del ejercicio, se equipaba a los sujetos con una máscara para medir el consumo de oxígeno (VO_2) y el cociente respiratorio (RQ) mediante espirometría de circuito abierto usando un carrito de medición metabólica con análisis respiración por respiración (ParvoMedics, Sandy, Utah). La calibración de la máquina se realizaba antes de cada sesión. Se obtuvieron medidas de VO_2 , RQ y frecuencia cardiaca usando un monitor HR inalámbrico de HR [frecuencia cardiaca] cada 20 minutos durante el protocolo del ejercicio.

Fatiga neuromuscular

Antes del ejercicio, se colocó una disposición de electrodo bipolar de superficie (4,6 cm de centro a centro) (Quinton Quick-Prep de plata-cloruro de plata) sobre el músculo vastus lateralis derecho, a aproximadamente un 60 por ciento de la distancia desde la porción lateral de la rótula en una línea con el trocánter mayor. El electrodo de referencia fue colocado sobre el epicóndilo lateral del fémur distal. La impedancia entre electrodos se mantuvo por debajo de los 5.000 ohmios, con abrasión de la piel debajo de los electrodos. Las señales EMG no procesadas fueron preamplificadas usando un amplificador diferencial (MP150 BIOPAC Systems, Inc., Santa Bárbara, California), muestreadas a 1.000 Hz, y almacenadas en un ordenador personal (Dell Latitude E6530, Dell Inc., Round Rock, Texas) para su análisis en diferido. La señal EMG se expresó como valores de amplitud (μVrms) de media cuadrática (RMS) mediante soporte lógico (AcqKnowledge v4.2, BIOPAC Systems, Inc., Santa Bárbara, California).

Antes de cada ensayo, los participantes realizaron una contracción isométrica de máximo esfuerzo de los extensores de la rodilla. Durante cada ensayo, se registraron valores de amplitud de EMG-RMS cada 10 minutos y se documentaron como un porcentaje del valor máximo. Se registró el porcentaje promedio de EMG tanto para la carrera de 60 minutos como para la carrera hasta el agotamiento.

Programa de suplementos

Durante las sesiones experimentales en las que los participantes fueron reabastecidos de líquidos, los participantes consumieron ya fuera el suplemento o el placebo (bebida comercial de electrolitos) durante el ejercicio. Ambos líquidos contenían sodio (110 mg) y potasio (30 mg) por ración de 240 ml. El suplemento de L-alanil-L-glutamina (Sustamina™) se mezcló con la bebida comercial de electrolitos y era indistinguible en aspecto y sabor con respecto al placebo. La ingesta de líquidos (250 ml) se producía cada 15 minutos del ensayo del ejercicio. Durante el periodo del ejercicio se consumió un total de 1 L.

Determinación de la tasa de sudoración

Durante el ensayo, en el cual no se proporcionó nada de agua, los sujetos fueron pesados antes y después del ejercicio. La diferencia en peso fue atribuida a la pérdida por sudoración.

Análisis estadístico

5 La evaluación estadística del rendimiento, los cambios fisiológicos y bioquímicos se analizó usando un análisis de varianza (ANOVA) de medidas reiteradas. En el caso de una proporción F significativa, se usaron ensayos de LSD *post hoc* para comparaciones por pares. Se aceptó la significación a un nivel alfa de $p \leq 0,05$. Todos los datos están documentados como media $\pm$ SD.

10 Además, para hacer inferencias sobre los verdaderos efectos de los diferentes ensayos sobre el rendimiento de reacción, en este estudio se usó un análisis basado en la magnitud de las diferencias, calculadas a partir de intervalos de confianza del 90%, según describieron anteriormente Batterham y Hopkins (2005). Las diferencias en el rendimiento Post - Pre (respuesta Δ) entre ensayos fueron analizadas por medio de una hoja de cálculo publicada (Hopkins 2007), con el cambio no trivial más pequeño establecido en el 20% de la desviación típica mayor (Batterham y Hopkins 2005). Todos los datos son expresados como un efecto medio $\pm$ SD, con cambios porcentuales de resultado beneficioso, trivial o negativo. Las inferencias cualitativas basadas en cambios cuantitativos fueron evaluadas como: <1% casi con seguridad no, 1-5% muy improbable, 5-25% improbable, 25-75% posiblemente, 75-95% probable, 95-99% muy probable y >99% casi seguro (Hopkins 2002).

Resultados

20 Durante el ensayo DHI, los sujetos perdieron $1,7 \pm 0,23$ kg de masa corporal durante una carrera de 60 minutos. Esto representaba un 2,4% de pérdida de peso corporal. Esto fue significativamente más de lo que se vio en todos los demás ensayos (véase la Figura 2). No se observó ninguna otra diferencia significativa.

Los pesos específicos de la orina indicaron que los participantes fueron bien hidratados antes de todos los ensayos ($1,014 \pm 0,008$).

Medidas fisiológicas

25 Durante la carrera de 60 minutos, las frecuencias cardíacas fueron significativamente más altas en DHI que en ELECT únicamente y DA (véase la Figura 3). No se observó ninguna otra diferencia significativa entre ensayos.

El consumo medio de oxígeno durante la carrera de 60 minutos pareció ser similar entre todos los ensayos durante la carrera de 60 minutos (véase la Figura 4).

30 En las Figuras 5 y 6, respectivamente, se representa la activación muscular del vastus lateralis y del rectus femoris durante la carrera de 60 minutos. No se observó ninguna diferencia significativa en activación muscular entre los ensayos en ninguno de los dos grupos de músculos.

En las Figuras 7 y 8, respectivamente, se representa la activación muscular del vastus lateralis y del rectus femoris durante la carrera hasta el agotamiento. No se observó ninguna diferencia significativa en activación muscular entre los ensayos en ninguno de los dos grupos de músculos.

35 Análisis sanguíneos

En la Figura 9 se representan los lactatos en sangre. El lactato en sangre a los 60 minutos fue significativamente más alto en el ensayo DHI que en todos los demás. No se observó ninguna otra diferencia entre ensayos en ningún punto temporal.

40 En las Figuras 10 y 11, respectivamente, se muestran la glucosa plasmática y la osmolalidad plasmática. Las concentraciones plasmáticas de glucosa no fueron significativamente diferentes entre ensayos en ningún punto temporal. La osmolalidad plasmática fue significativamente elevada a los 45 minutos para DHI en comparación con ELECT únicamente and DB, y significativamente mayor a los 60 minutos para DHI en comparación con todos los demás ensayos.

45 En las Figuras 12 y 13, respectivamente, se muestran las concentraciones plasmáticas de potasio y sodio. Para las concentraciones plasmáticas de potasio se vieron efectos principales significativos en función del tiempo.

Las concentraciones plasmáticas de potasio se elevaron significativamente en cada punto temporal con respecto al punto temporal anterior. Sin embargo, no se observó diferencia alguna entre ensayos. De forma similar, las concentraciones plasmáticas de sodio se elevaron significativamente de PRE a 30, 45 y 60 minutos para todos los ensayos ($p < 0,05$). Durante el ensayo DHI, las concentraciones plasmáticas de sodio fueron significativamente mayores que en todos los ensayos ($p < 0,05$). Las concentraciones de sodio a los 60 minutos fueron significativamente mayores en DHI con respecto a todos los demás ensayos. Además, las concentraciones plasmáticas de sodio a los 60 minutos fueron significativamente mayores en DHI con respecto a todos los demás ensayos, mientras que las

concentraciones plasmáticas de sodio en DB fueron significativamente mayores que EC y DA ($p < 0,05$).

En la Figura 14 pueden observarse las concentraciones plasmáticas de glutamina. Se observó una diferencia significativamente en las concentraciones plasmáticas de glutamina a los 45 minutos entre DA y DB. No se observó ninguna otra diferencia significativa.

5 Medidas de rendimiento

Los tiempos de carrera al 90% de $VO_{2\text{máx}}$ fueron significativamente más largos a DB y DA con respecto a DHI (Figura 15). No se observó ninguna otra diferencia significativa. En las Figuras 16 - 18, respectivamente, el cambio en los tiempos de reacción visual, motora y física a un estímulo visual. No se observó ninguna diferencia significativa entre grupos.

- 10 En las Figuras 19 and 20, respectivamente, se representan las diferencias en el número de aciertos y la velocidad por acierto durante las evaluaciones en el MODO A. Pese a mejoras que superaban el triple y el cuádruple en las mejoras de aciertos en DA y DB con respecto a DHI y ELECT únicamente, ninguna de estas diferencias resultaba estadísticamente significativa. También se vieron cambios similares para la velocidad por acierto, pero estas diferencias no eran estadísticamente diferentes. No se observó ninguna diferencia entre ensayos en aciertos sucesivos
- 15 en el MODO B (Figura 21) ni en el tiempo por aciertos (Figura 22).

En la Figura 23 se representan los cambios en el seguimiento de múltiples objetos. No se observó ninguna diferencia significativa entre ensayos. En las Figuras 24 y 27 pueden observarse cambios en la reacción de la parte inferior del cuerpo, medidos en el Quick Board. Aunque el rendimiento pareció mejorar en DB y DA, mientras que disminuyó en DHI y ELECT únicamente, no se observó ninguna diferencia significativa entre grupos.

- 20 No se observó ninguna diferencia significativa entre ensayo en las pruebas de restas en serie ni en el tiempo por respuesta con éxito (Figuras 25 y 26).

Inferencias basadas en magnitudes en los datos de reacción

- La Tabla 1 representa la interpretación mecanicista de las diferencias entre ensayos en los aciertos y el tiempo en el modo A. El ensayo de deshidratación tuvo un posible efecto negativo en el número de aciertos en 60 segundos en comparación con la ingesta de Sustamina™ a dosis tanto bajas como altas. Los resultados entre la deshidratación y la bebida de electrolitos fueron poco claros. De forma similar, las comparaciones entre la ingesta solo de electrolitos y de Sustamina™ a dosis altas parecieron ser posiblemente negativas, lo que sugería que la ingesta de glutamina y alanina en dosis altas proporciona una posible ventaja en el número de aciertos en un ensayo de reacción de 60 segundos. Las respuestas al tiempo de reacción en el Modo A reflejaron con precisión lo que se vio en los aciertos en el Modo A.
- 25
- 30

Tabla 1: Inferencias basadas en magnitudes en el Modo A

Interpretaciones mecanicistas		Ensayo de pruebas pareadas; IC= 90%				Porcentaje			Diferencia media	Interpretación
		Grupo 1	Grupo 2	Valor p	Ind. SE Dif/Umbr	Positivo	Trivial	Negativo		
Δ de aciertos en el modo A	Deshidratación vs dosis baja	0,75 $\pm$ 4,39	2,92 $\pm$ 5,26	0,318	1,75	3,88	38,43	57,68	-2,2 $\pm$ 3,6	Posiblemente negativa
Δ de aciertos en el modo A	Deshidratación vs Gatorade	0,75 $\pm$ 4,39	1 $\pm$ 5,22	0,919	1,75	20,83	52,12	27,04	-0,25 $\pm$ 4,2	Poco clara
Δ de aciertos en el modo A	Deshidratación vs dosis alta	0,75 $\pm$ 4,39	3,67 $\pm$ 6,79	0,191	1,75	2,09	27,70	70,21	2,9 $\pm$ 3,7	Posiblemente negativa
Δ de aciertos en el modo A	Dosis baja vs Gatorade	2,92 $\pm$ 5,26	1 $\pm$ 5,22	0,919	1,75	50,35	7,39	42,26	1,9 $\pm$ 3,2	Poco clara
Δ de aciertos en el modo A	Dosis baja vs dosis alta	2,92 $\pm$ 5,26	3,67 $\pm$ 6,79	0,315	1,75	0,11	90,77	9,11	-0,75 $\pm$ 1,3	Probablemente trivial
Δ de aciertos en el modo A	Gatorade vs dosis alta	1 $\pm$ 5,22	3,67 $\pm$ 6,79	0,239	1,75	2,87	31,25	65,88	-2,7 $\pm$ 3,8	Posiblemente negativa
Δ de media en el modo A	Deshidratación vs dosis baja	-0,003 $\pm$ 0,037	-0,023 $\pm$ 0,044	0,251	0,01	61,93	35,45	2,61	0,02 $\pm$ 0,029	Posiblemente positiva
Δ de media en el modo A	Deshidratación vs Gatorade	-0,003 $\pm$ 0,037	-0,005 $\pm$ 0,063	0,938	0,01	31,14	42,91	25,95	0,002 $\pm$ 0,044	Poco clara
Δ de media en el modo A	Deshidratación vs dosis alta	-0,003 $\pm$ 0,037	-0,028 $\pm$ 0,061	0,22	0,01	69,46	27,71	2,83	0,025 $\pm$ 0,034	Posiblemente positiva
Δ de media en el modo A	Dosis baja vs Gatorade	-0,023 $\pm$ 0,044	-0,005 $\pm$ 0,063	0,938	0,01	44,41	5,04	50,55	-0,018 $\pm$ 0,4	Poco clara
Δ de media en el modo A	Dosis baja vs dosis alta	-0,023 $\pm$ 0,044	-0,028 $\pm$ 0,061	0,302	0,01	2,51	97,47	0,02	0,005 $\pm$ 0,0081	Muy probablemente trivial
Δ de media en el modo A	Gatorade vs dosis alta	-0,005 $\pm$ 0,063	-0,028 $\pm$ 0,061	0,206	0,01	67,69	30,14	2,17	0,023 $\pm$ 0,08	Posiblemente positiva

En la Tabla 2 puede observarse la interpretación mecanicista de las diferencias entre ensayos en los aciertos y el tiempo en el modo B. Las comparaciones entre ensayos parecieron ser poco claras para los aciertos en el Modo B.

Sin embargo, durante el ensayo de deshidratación las diferencias en tiempo por acierto parecieron ser probablemente negativas en comparación con los ensayos tanto con electrolitos como con Sustamina™ a una dosis alta. Además, la diferencia en tiempo por acierto fue posiblemente negativa en la ingesta de Sustamina™ a dosis baja en comparación con la de electrolitos únicamente.

5 Tabla 2: Inferencias basadas en magnitudes en el Modo B

Interpretaciones mecanicistas	Ensayo de pruebas paralelas; IC= 90%					Porcentaje			Diferencia media	Interpretación
	Grupo 1	Grupo 2	Valor P	Ind. SE DifUmb		Positivo	Trivial	Negativo		
Δ de aciertos en el modo B	3,42±8,43	4,5±4,81	0,7	2,46		10,62	58,32	31,06	-1,1±4,7	Poco clara
Δ de aciertos en el modo B	3,42±8,43	2,25±11,82	0,747	2,46		36,06	47,88	16,05	1,2±6,1	Poco clara
Δ de aciertos en el modo B	3,42±8,43	1,75±8,97	0,858	2,46		31,57	48,20	20,22	0,67±6,3	Poco clara
Δ de aciertos en el modo B	4,5±4,81	2,25±11,82	0,747	2,46		48,77	26,19	25,04	2,3±1,2	Poco clara
Δ de aciertos en el modo B	4,5±4,81	2,75±8,97	0,544	2,46		40,19	52,22	7,59	1,8±4,9	Poco clara
Δ de aciertos en el modo B	2,25±11,82	2,75±8,97	0,913	2,46		25,96	40,61	33,43	-0,5±7,8	Poco clara
Δ de media en el modo B	-0,0233±0,0398	0,0158±0,032	0,543	0,01		8,13	49,99	41,89	-0,0075±0,021	Poco clara
Δ de media en el modo B	-0,0233±0,0398	0±0,0369	0,15	0,01		2,22	18,03	79,75	-0,023±0,027	Probablemente negativa
Δ de media en el modo B	-0,0233±0,0398	0±0,0226	0,113	0,01		1,37	16,50	82,12	-0,023±0,024	Probablemente negativa
Δ de media en el modo B	-0,0158±0,032	0±0,0369	0,15	0,01		1,16	28,39	70,44	-0,016±0,018	Posiblemente negativa
Δ de media en el modo B	-0,0158±0,032	0±0,0226	0,306	0,01		5,08	30,22	64,75	-0,016±0,026	Poco clara
Δ de media en el modo B	0±0,0369	0±0,0226	1	0,01		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	No hay diferencia

En la Tabla 3 puede verse la interpretación mecanicista de las diferencias entre ensayos en el entrenamiento con múltiples objetos (NeuroTracker). Se vio una diferencia probable entre la ingesta de bebida de electrolitos y la de Sustamina™ a dosis altas, lo que sugería que durante los ensayos con alanina-glutamina a dosis altas parecía más

probable que los participantes mantuvieran o mejoraran su puntuación que cuando consumían la bebida con electrolitos únicamente.

Tabla 3: Inferencias basadas en magnitudes en el seguimiento de múltiples objetos

Interpretaciones mecanicistas		Ensayo de pruebas pareadas: IC= 90%					Porcentaje			Diferencia media	Interpretación
		Grupo 1	Grupo 2	Valor P	Ind. SE Dif/Umbr		Positivo	Trivial	Negativo		
Δ de NeuroTracker	Deshidratación vs dosis baja	3,14±0,257	0,132±0,314	0,956	0,11		24,48	54,33	21,19	0,08±0,24	Poco clara
Δ de NeuroTracker	Deshidratación vs Gatorade	3,14±0,257	-0,033±0,33	0,292	0,11		65,59	29,72	4,70	0,17±0,28	Posiblemente positiva
Δ de NeuroTracker	Deshidratación vs dosis alta	3,14±0,257	0,201±0,402	0,671	0,11		12,32	50,47	37,20	-0,061±0,24	Poco clara
Δ de NeuroTracker	Dosis baja vs Gatorade	0,132±0,314	-0,033±0,33	0,292	0,11		64,40	31,18	4,42	0,17±0,26	Posiblemente positiva
Δ de NeuroTracker	Dosis baja vs dosis alta	0,132±0,314	0,201±0,402	0,275	0,11		0,45	72,83	26,72	-0,069±0,11	Posiblemente trivial
Δ de NeuroTracker	Gatorade vs dosis alta	-0,033±0,33	0,201±0,402	0,061	0,11		0,44	14,46	85,10	0,23±0,2	Probablemente negativa

- 5 En la Tabla 4 se representa la interpretación mecanicista de las diferencias entre ensayos de agilidad en la parte inferior del cuerpo (Quick Board). Durante el ensayo de deshidratación era probable que la diferencia en rendimiento entre las puntuaciones Post y Pre fuera menor que la vista tras los ensayos con dosis de Sustamina™ tanto bajas como altas. Las comparaciones entre los ensayos de deshidratación y de electrolitos únicamente fueron poco claras, y las diferencias entre los ensayos con Sustamina™ a dosis baja y a dosis alta fueron triviales.

Tabla 4: Inferencias basadas en magnitudes en la agilidad de la parte inferior del cuerpo

Interpretaciones mecanicistas		Ensayo de pruebas pareadas; IC= 90%				Porcentaje			Diferencia media	Interpretación
		Grupo 1	Grupo 2	Valor P	Ind. SE Dif/ Umbral	Positivo	Trivial	Negativo		
Δ de aciertos en Quick Board	Deshidratación vs dosis baja	-1,42±3,12	0,75±1,91	0,098	0,59	1,93	9,16	88,90	-2,2±2,2	Probablemente negativa
Δ de aciertos en Quick Board	Deshidratación vs Gatorade	-1,42±3,12	-0,5±2,88	0,528	0,59	15,18	25,83	58,99	-0,92±2,5	Poco clara
Δ de aciertos en Quick Board	Deshidratación vs dosis alta	-1,42±3,12	1,17±3,88	0,087	0,59	1,92	7,10	90,99	-2,6±2,5	Probablemente negativa
Δ de aciertos en Quick Board	Dosis baja vs Gatorade	0,75±1,91	-0,5±2,88	0,528	0,59	63,09	19,15	17,75	1,3±3,3	Poco clara
Δ de aciertos en Quick Board	Dosis baja vs dosis alta	0,75±1,91	1,17±3,88	0,195	0,59	0,19	70,12	29,69	-0,42±0,54	Posiblemente trivial
Δ de aciertos en Quick Board	Gatorade vs dosis alta	-0,5±2,88	1,17±3,88	0,334	0,59	9,72	16,75	73,53	-1,7±2,9	Poco clara

Referencias

- 5 Batterham AM, Hopkins W G (2005) Making Meaningful Inferences About Magnitudes. Sportscience 9: 6-13
 Hopkins WG (2002) Probabilities of Clinical or Practical Significance. Sportscience 6
 Hopkins WG (2007) A Spreadsheet for Deriving a Confidence Interval, Mechanistic Inference and Clinical Inference from a p value. Sportscience 11: 16-20

Compendio

- 10 • La ingesta de Sustamina™ mejoró el tiempo hasta el agotamiento con respecto a cuando los sujetos estaban deshidratados.
- 15 • No se observó ninguna diferencia significativa en ninguna de las medidas de reacción y función cognitiva. Sin embargo, las inferencias basadas en magnitudes sí indicaron que la ingesta de Sustamina™ posiblemente mantenía la capacidad de reacción, y el tiempo hasta reaccionar durante 60 segundos en comparación con la deshidratación. Además, era probable que los participantes que consumían Sustamina™ también mantuvieran o mejoraran su tiempo de reacción a un estímulo visual cuando también se incorporaba una carga cognitiva al ejercicio de reacción en 60 segundos y era más probable que mantuvieran o mejoraran la agilidad de la parte inferior del cuerpo en comparación con el ensayo en el cual no se consumía líquido alguno. Por último, pareció probable que la ingesta de Sustamina™ a dosis altas mantuviera o mejorara la capacidad de seguimiento de múltiples objetos más que la bebida de electrolitos únicamente.
- 20 • Las concentraciones plasmáticas de glutamina en DA fueron significativamente elevadas a los 45 minutos en comparación con DB únicamente.
- 25 • No se observó diferencia alguna entre ensayos en las concentraciones plasmáticas de potasio, las concentraciones de sodio fueron significativamente menores en ELECT únicamente y DA a los 45 minutos en comparación con DHI, y las concentraciones de sodio fueron significativamente menores en ELECT únicamente,

DB y DA a los 60 minutos en comparación con DHI. También se observaron diferencias significativas entre DA y DB, y entre ELECT únicamente y DB a los 60 minutos.

- 5 • La frecuencia cardiaca media durante la carrera de 60 minutos fue significativamente elevada a DHI en comparación con todos los demás ensayos, mientras que los lactatos plasmáticos fueron significativamente elevados a los 60 minutos en DHI en comparación con todos los demás ensayos.
- Los patrones de activación muscular fueron coherentes tanto durante la carrera de 60 minutos como en la carrera hasta el agotamiento para todos los ensayos.

10 Consideraciones futuras

- Los resultados respaldan la investigación anterior en el sentido de que la Sustamina™ (en dosis tanto bajas como altas) puede mejorar el tiempo hasta el agotamiento.
- 15 • El uso del análisis inferencial sugiere que la ingesta de Sustamina™ sí tiene influencias positivas potenciales en la reacción a estímulos visuales y en la capacidad de seguimiento en comparación con la deshidratación y, en ciertos casos, con bebidas con electrolitos.
- Los datos fisiológicos no están claros relativos al mecanismo que estimula estos cambios.
- 20 • Se debería considerar una actividad de mayor duración para estudios futuros que den como resultado un mayor nivel de fatiga para diferenciar entre diversos ensayos.

25 En la Figura 24 del informe del Dr. Hoffman fechado el 24 de febrero de 2014 pueden observarse cambios en la reacción de la parte inferior del cuerpo medidos con Quick Board. El rendimiento pareció mejorar en sujetos a los que se dio L-alanil-L-glutamina tanto a dosis baja (DB) como a dosis alta (DA). Dado que la puntuación medida con Quick Board depende de su velocidad para reconocer qué círculo debería seleccionarse como respuesta, puede considerarse que la mejora de la puntuación del Quick Board es la potenciación de su capacidad de concentración.

Según la presente invención, puede proporcionarse una composición para la potenciación de la capacidad de concentración que contiene alanilglutamina o una sal de la misma como principio activo.

30 Esta solicitud está basada en la solicitud de patente provisional estadounidense nº 62/002.548, cuyo contenido se incorpora en su totalidad en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición para la potenciación de la capacidad de concentración que comprende alanilglutamina o una sal de la misma como principio activo.
2. El uso de alanilglutamina o de una sal de la misma para la potenciación de la capacidad de concentración.
- 5 3. El uso de la composición o el compuesto de la reivindicación 1 o 2 en el que la potenciación de la capacidad de concentración es potenciación de la capacidad de concentración en el aprendizaje.
4. El uso de la composición o el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la alanilglutamina o la sal de la misma es administrada en una cantidad de 5 mg o más, y de 10.000 mg o menos por día.
- 10 5. El uso de la composición o el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la alanilglutamina o la sal de la misma es administrada en una cantidad de 50 mg o más, y de 5.000 mg o menos por día.
6. El uso de la composición o el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que la alanilglutamina o la sal de la misma es administrada en una cantidad de 500 mg o más, y de 3.000 mg o menos por día.

FIG. 1

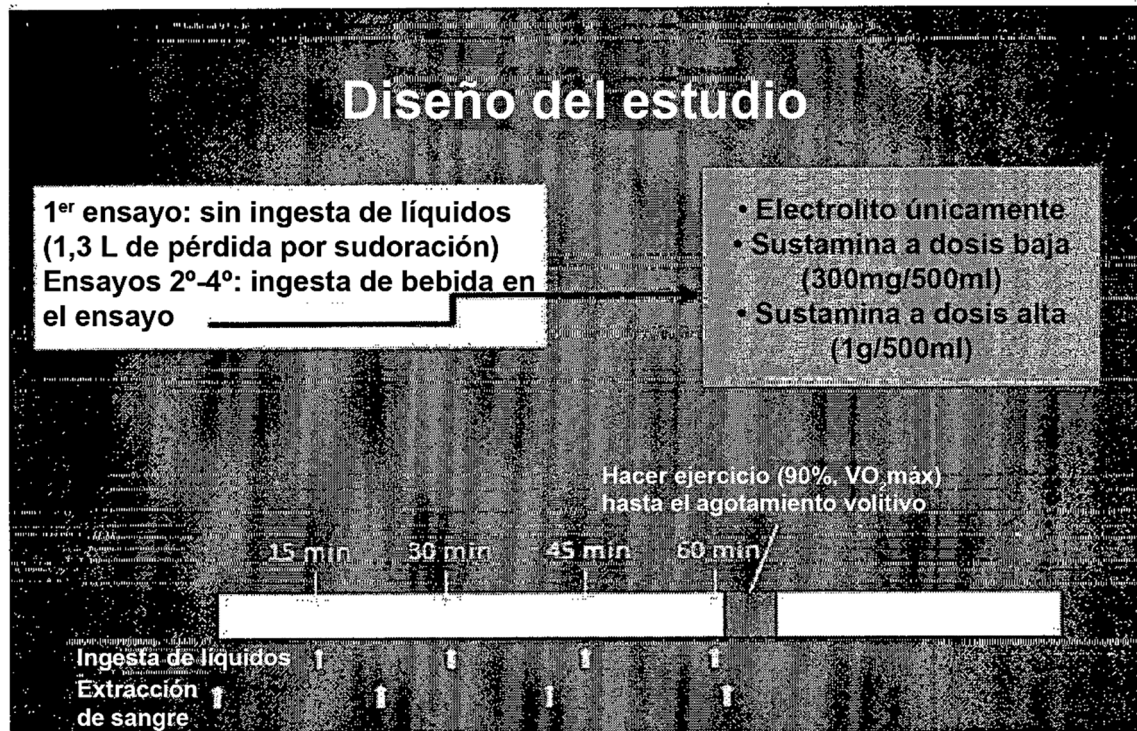


FIG. 2

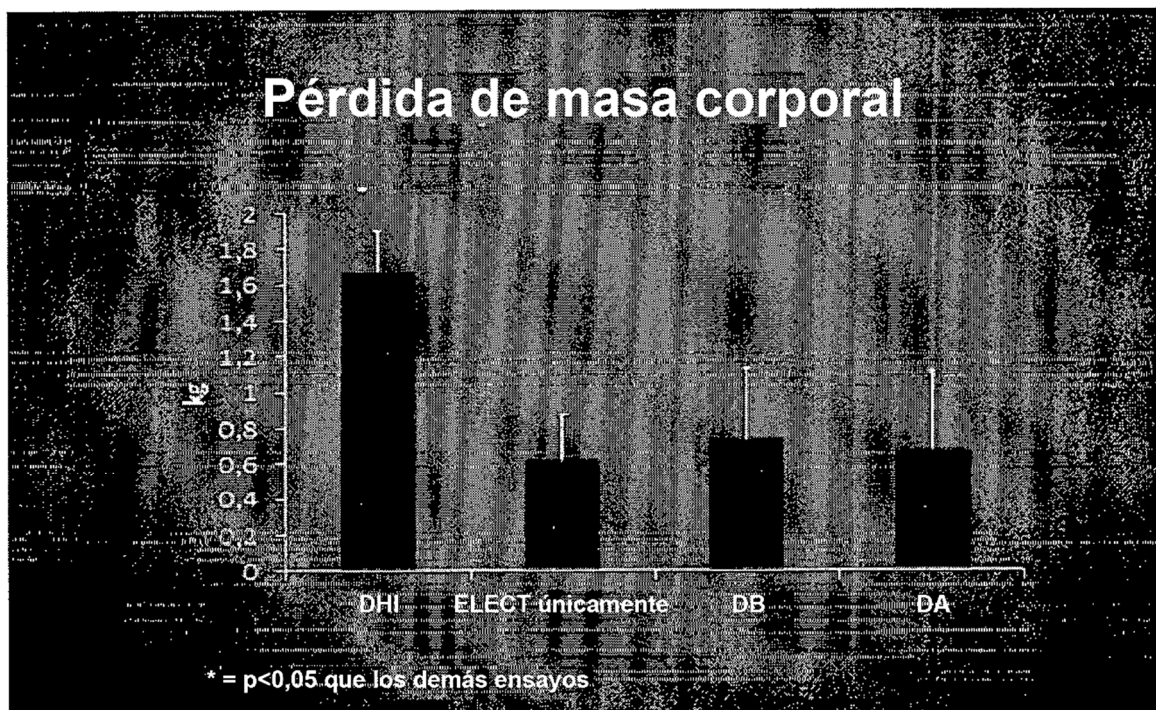


FIG. 3

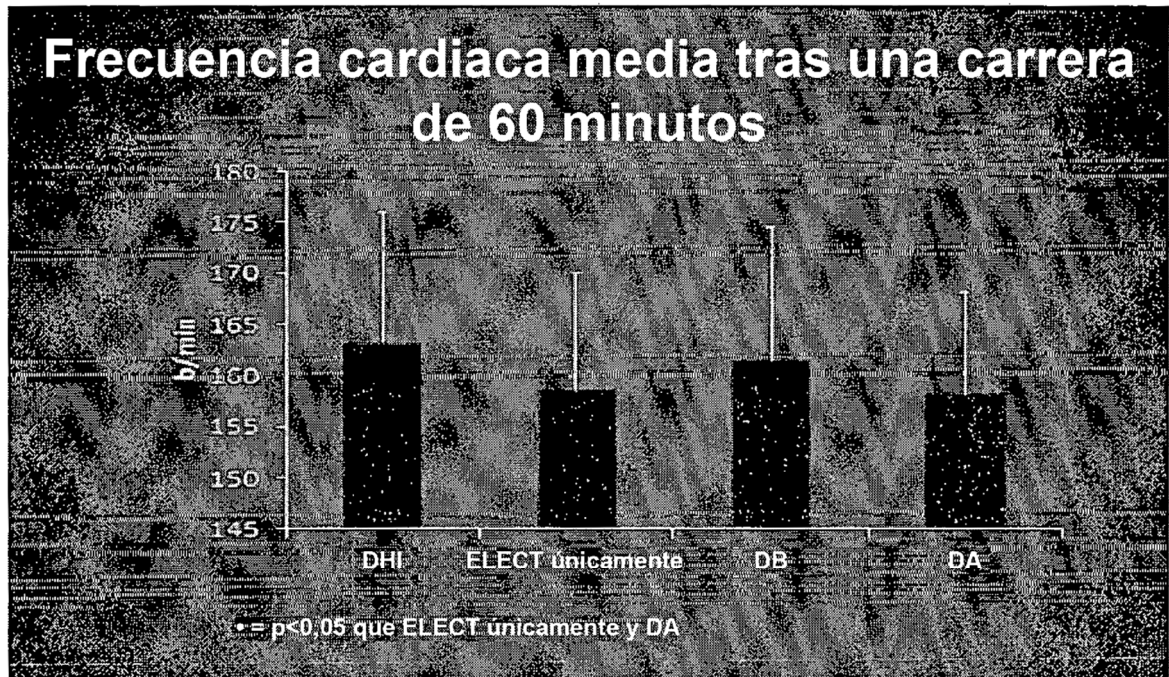


FIG. 4

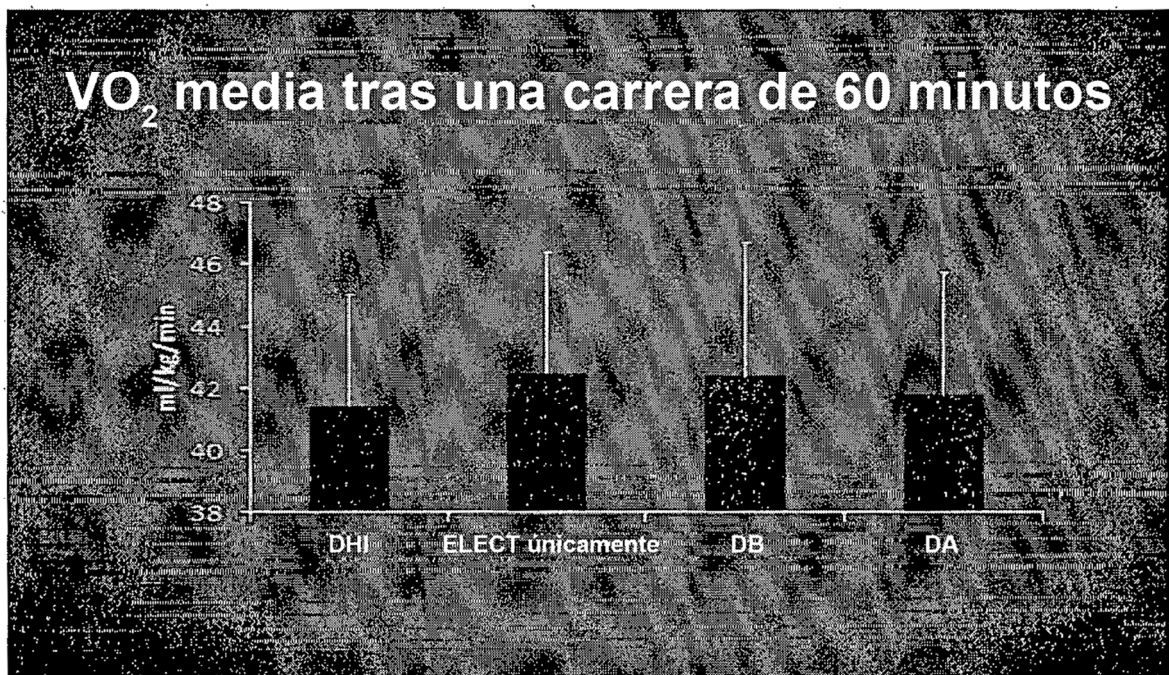


FIG. 5

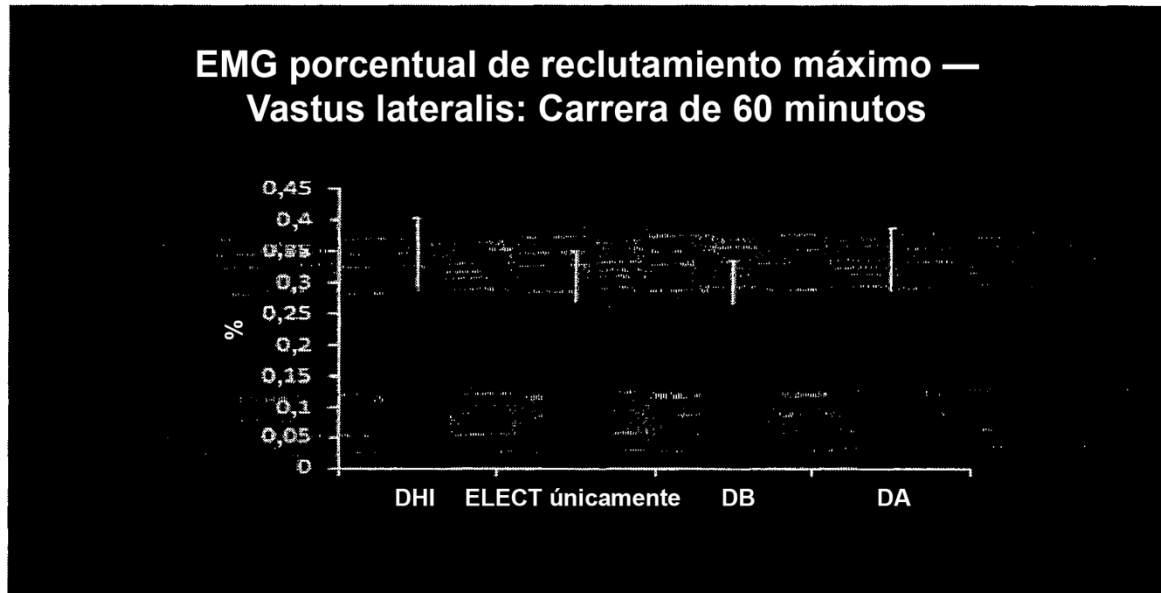


FIG. 6

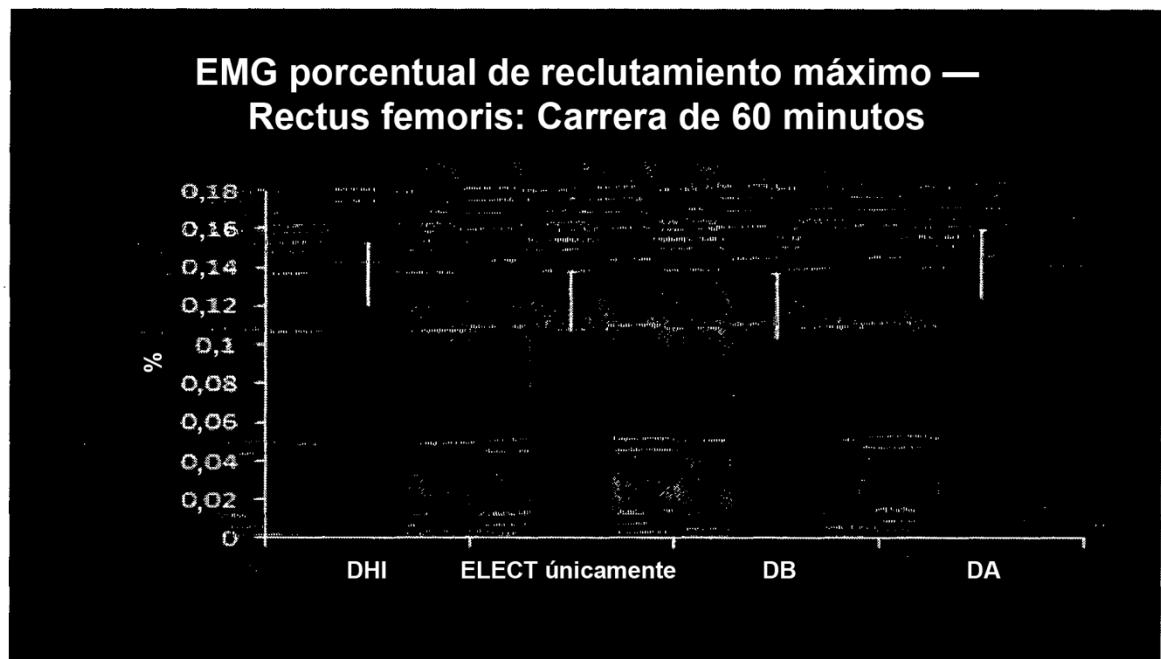


FIG. 7

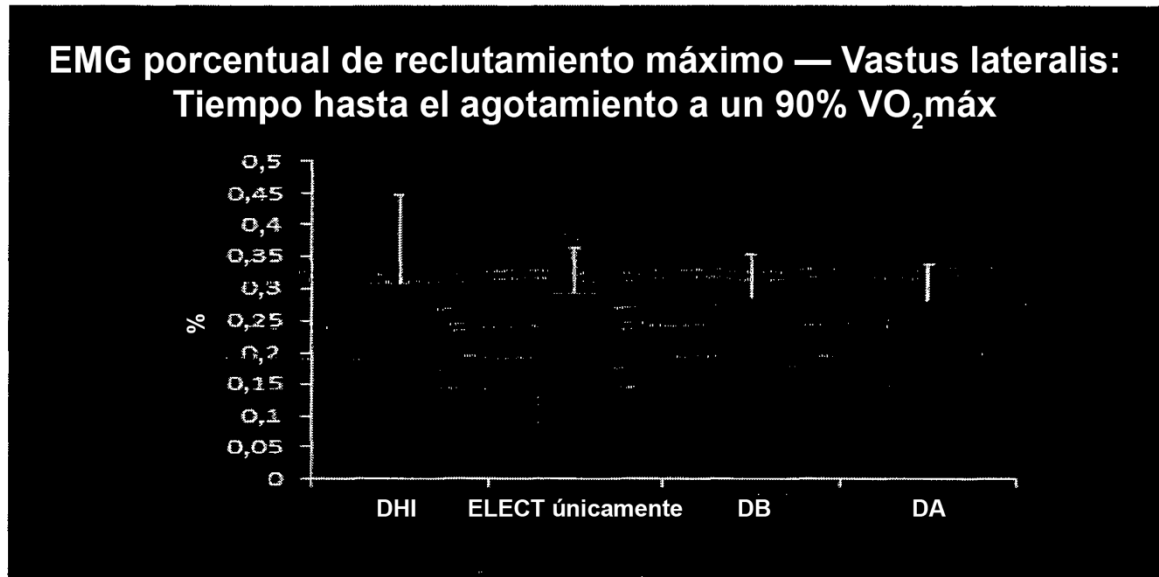


FIG. 8

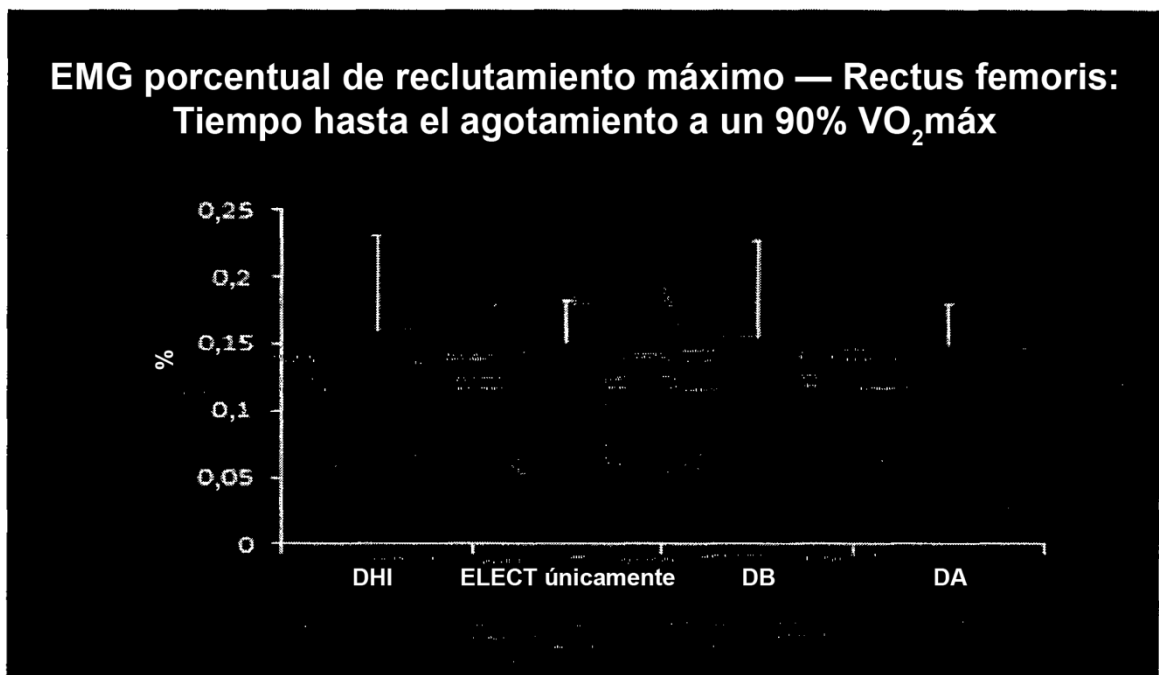


FIG. 9

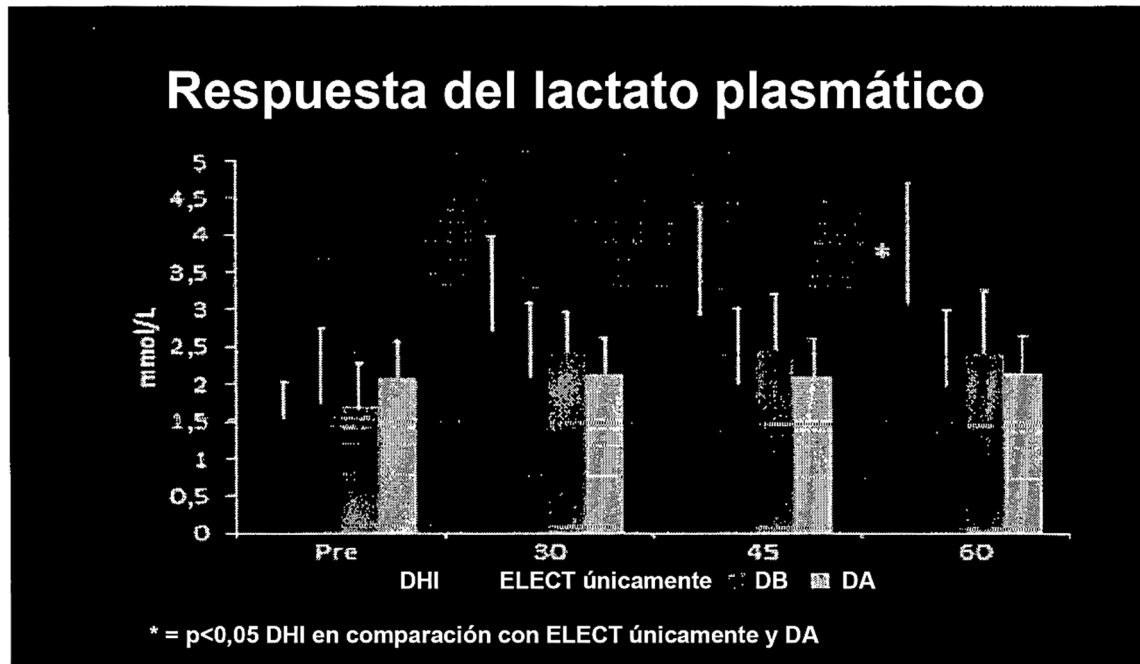


FIG. 10

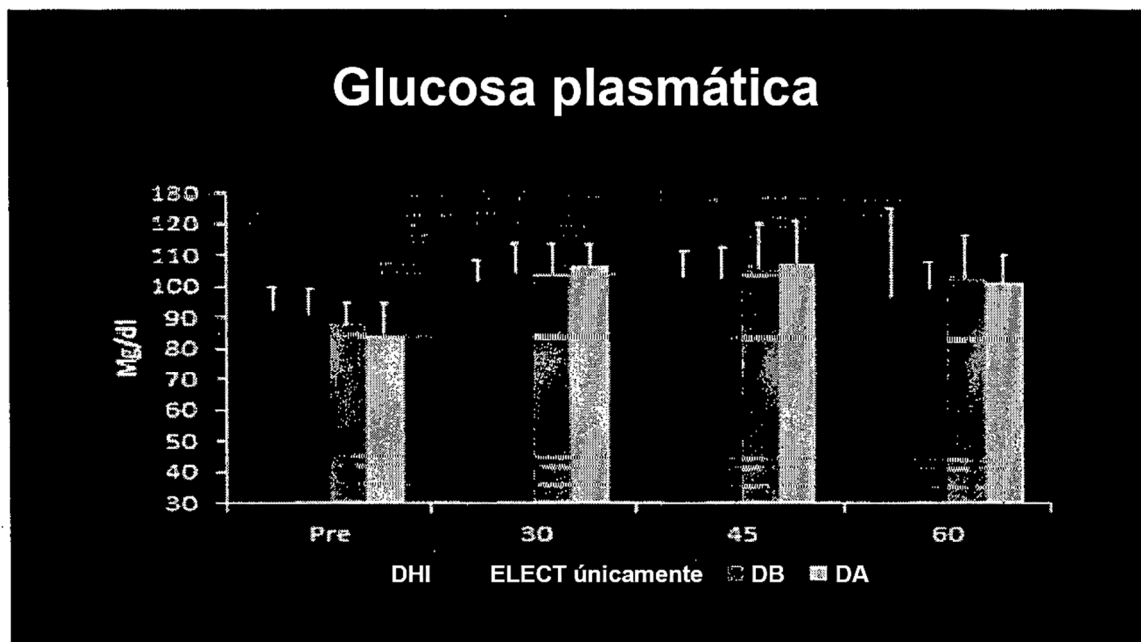


FIG. 11

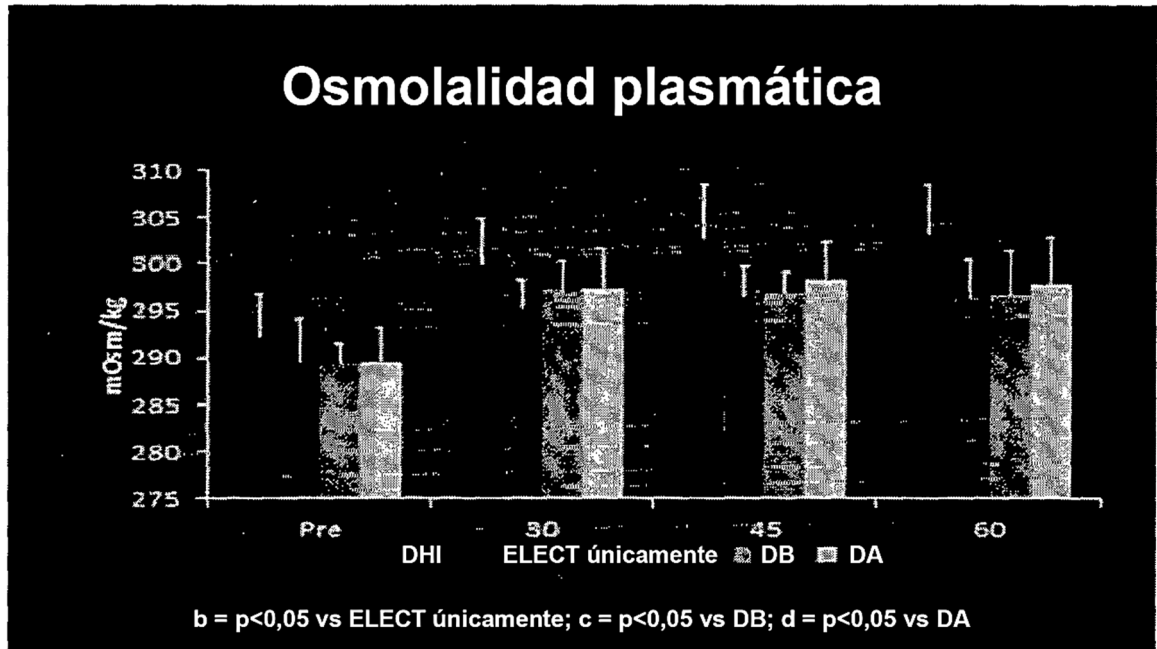


FIG. 12

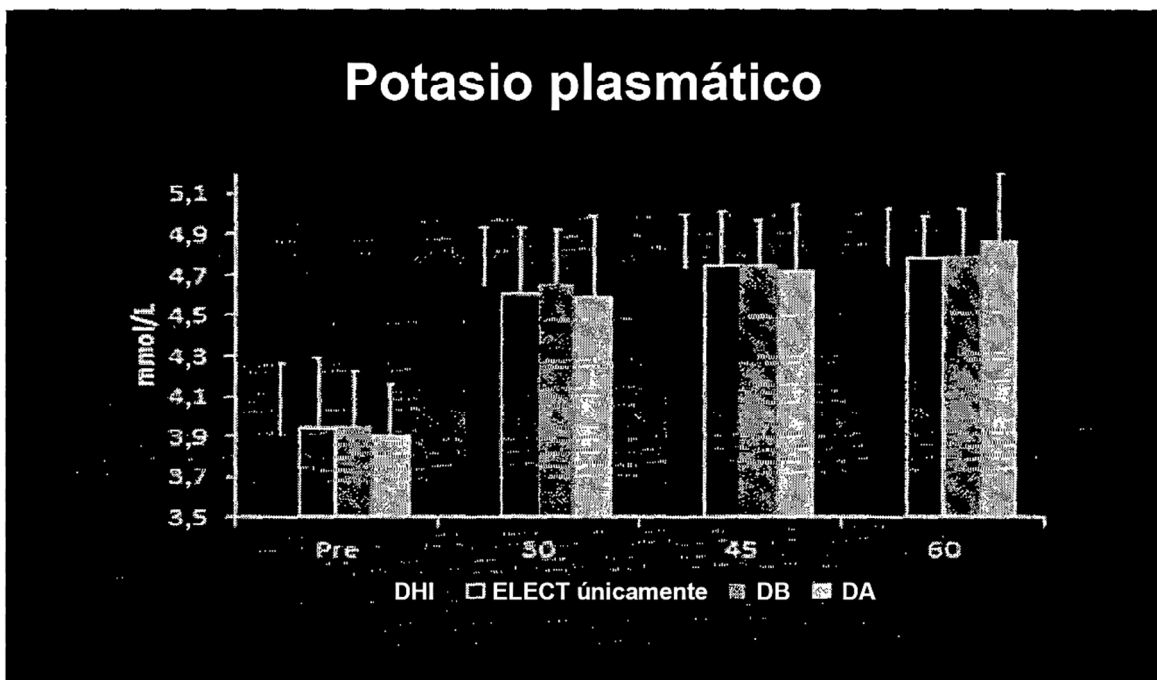


FIG. 13

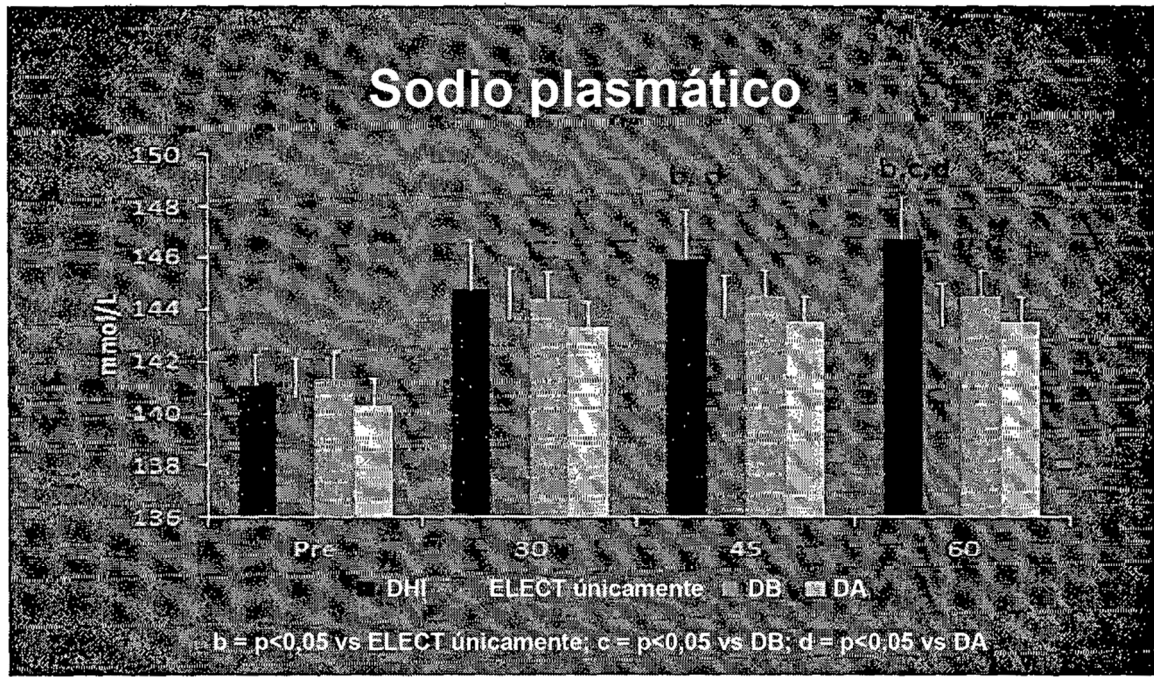


FIG. 14

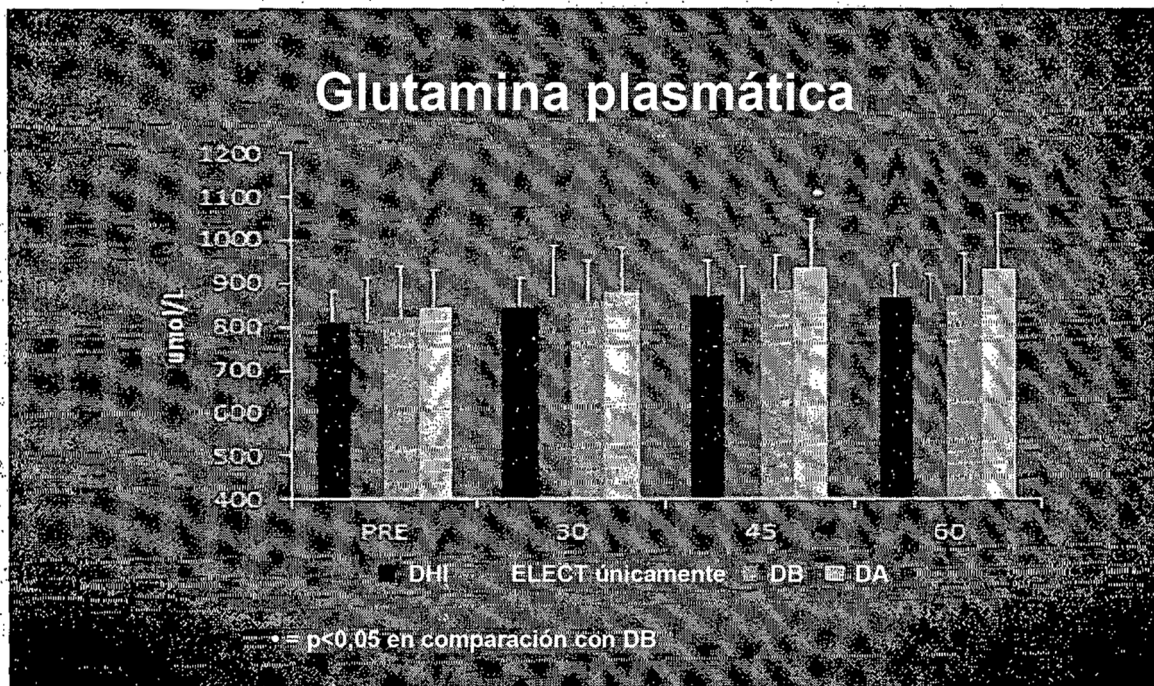


FIG. 15

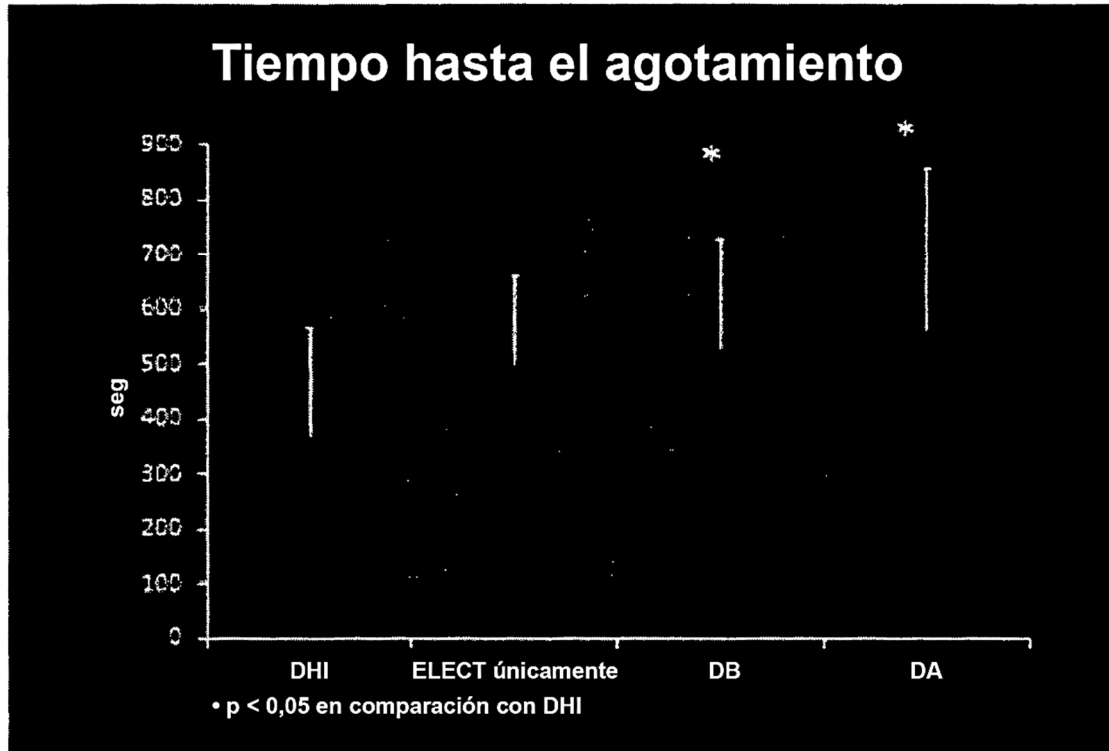


FIG. 16

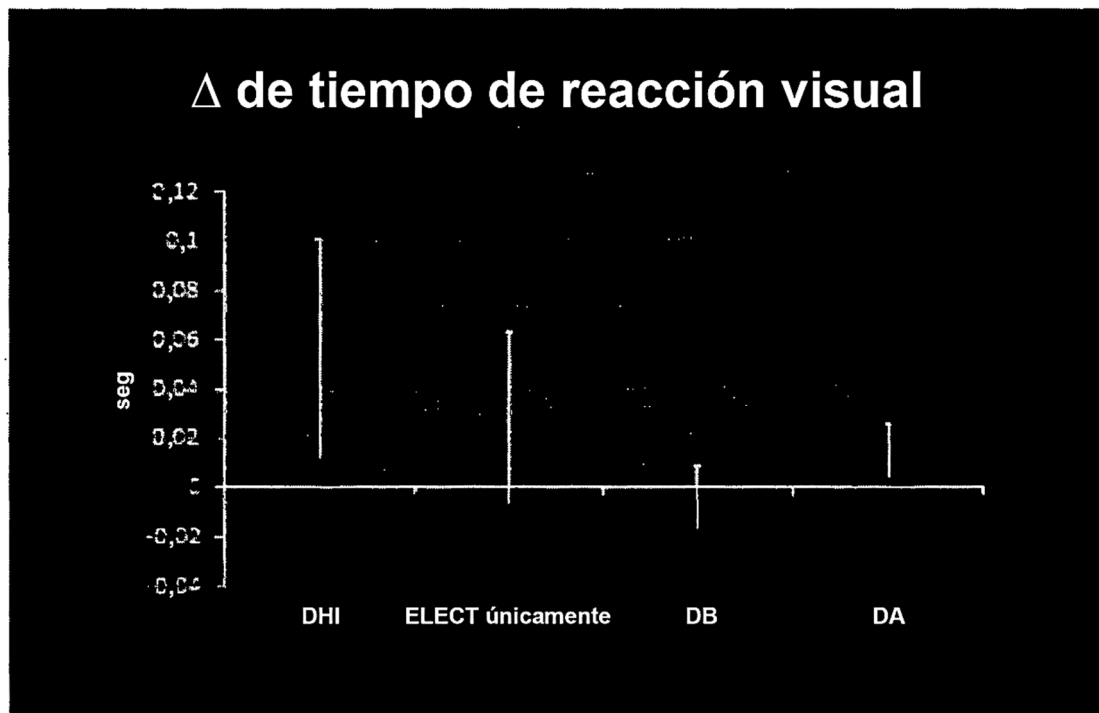


FIG. 17

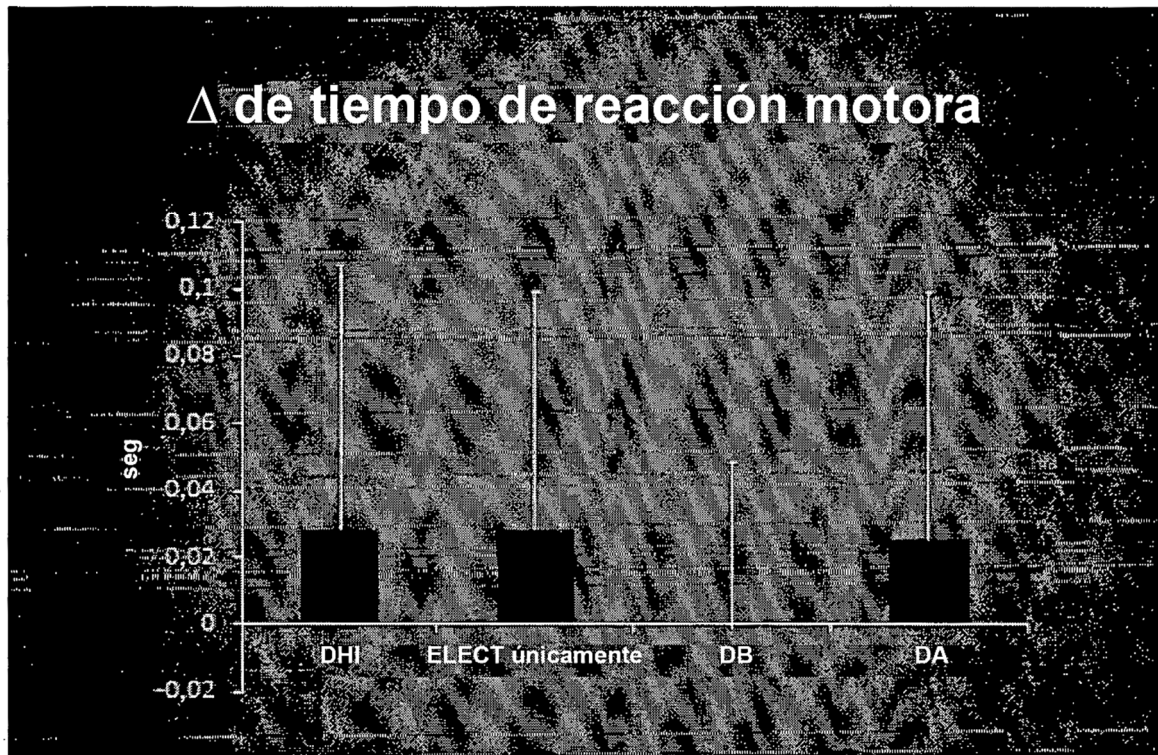


FIG. 18

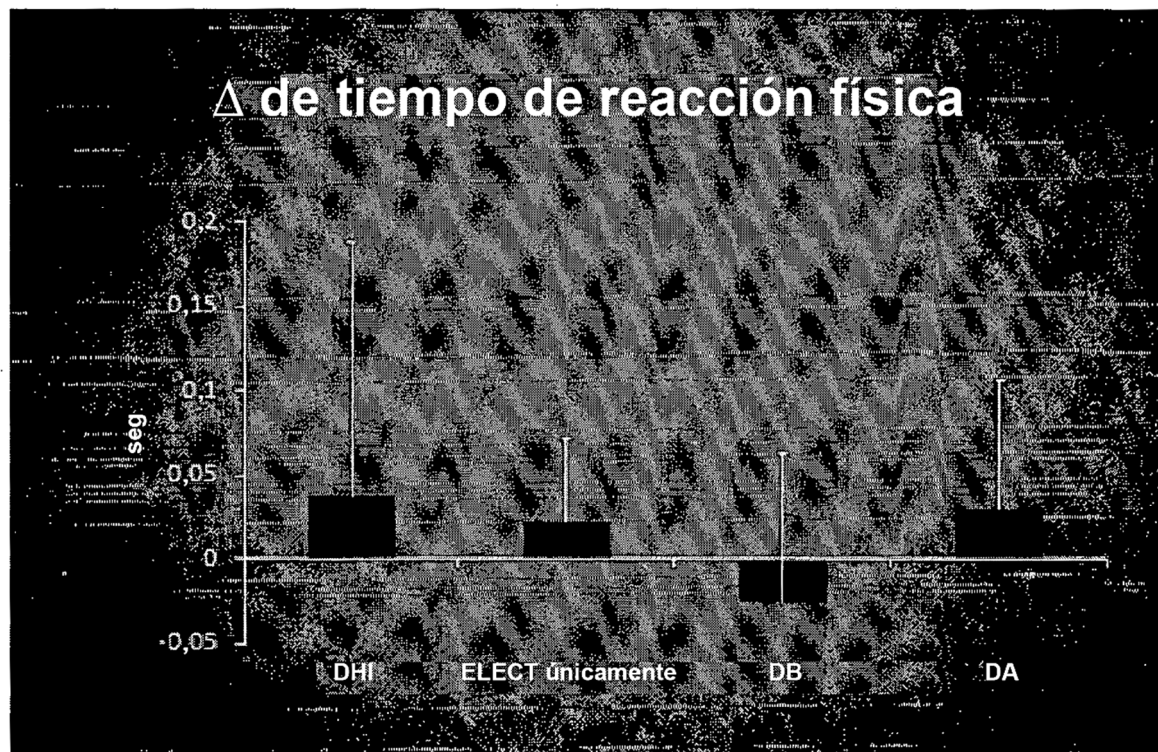


FIG. 19

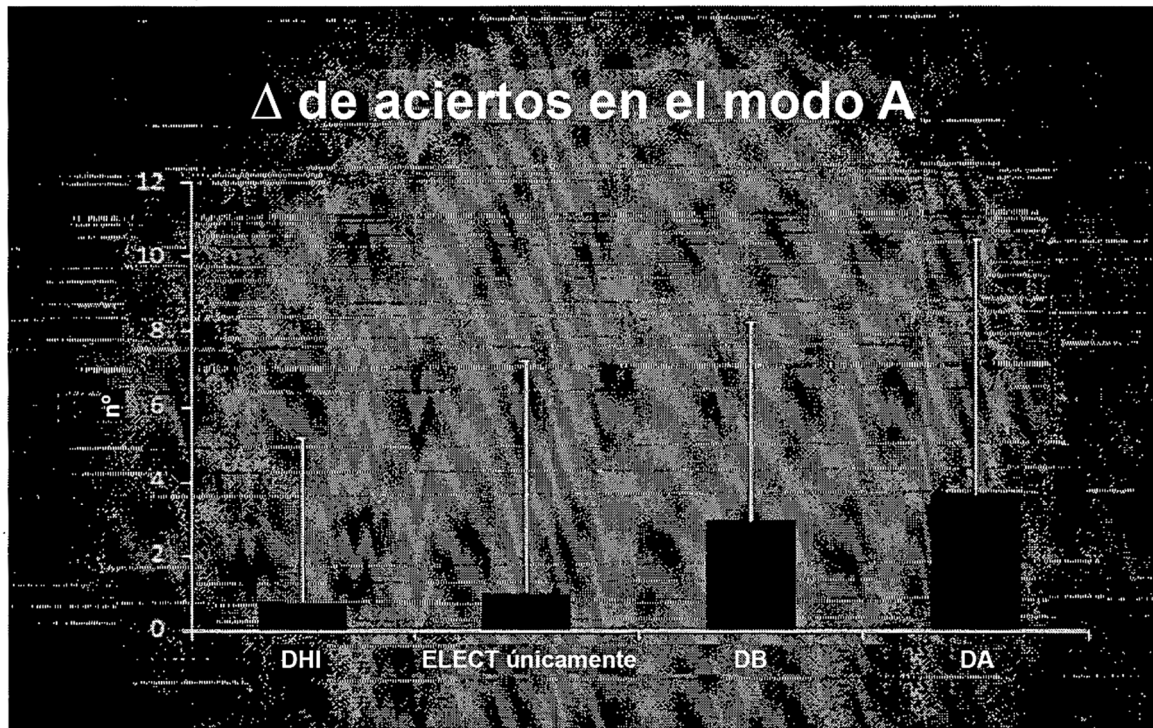


FIG. 20



FIG. 21

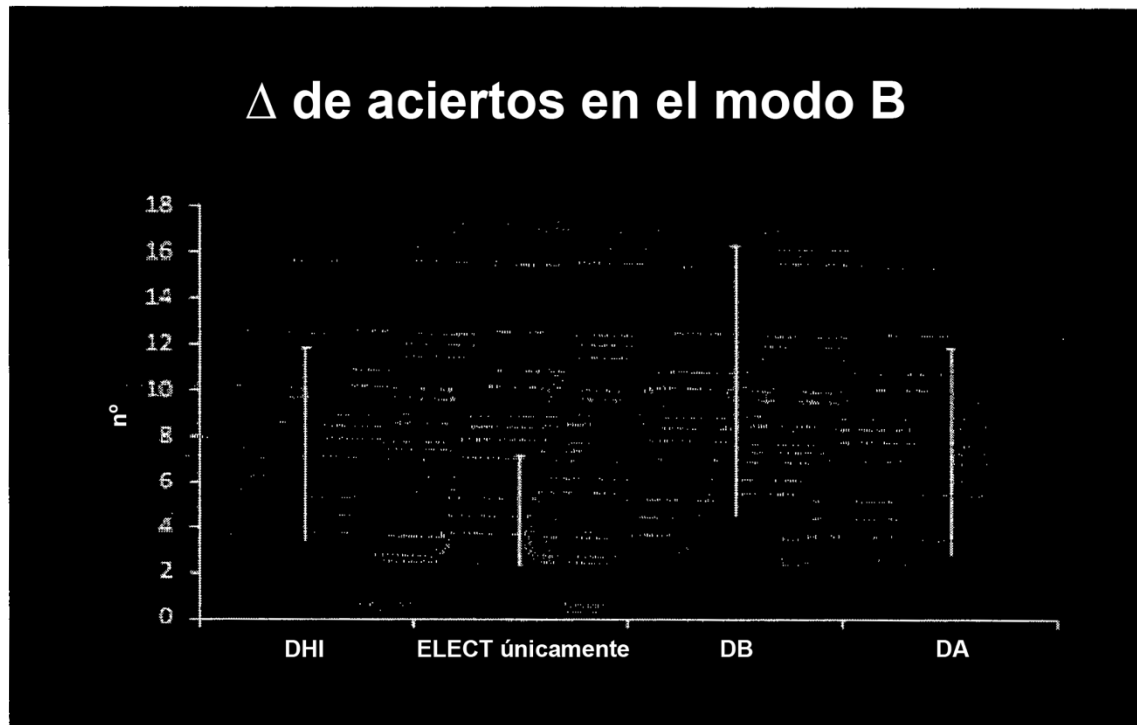


FIG. 22

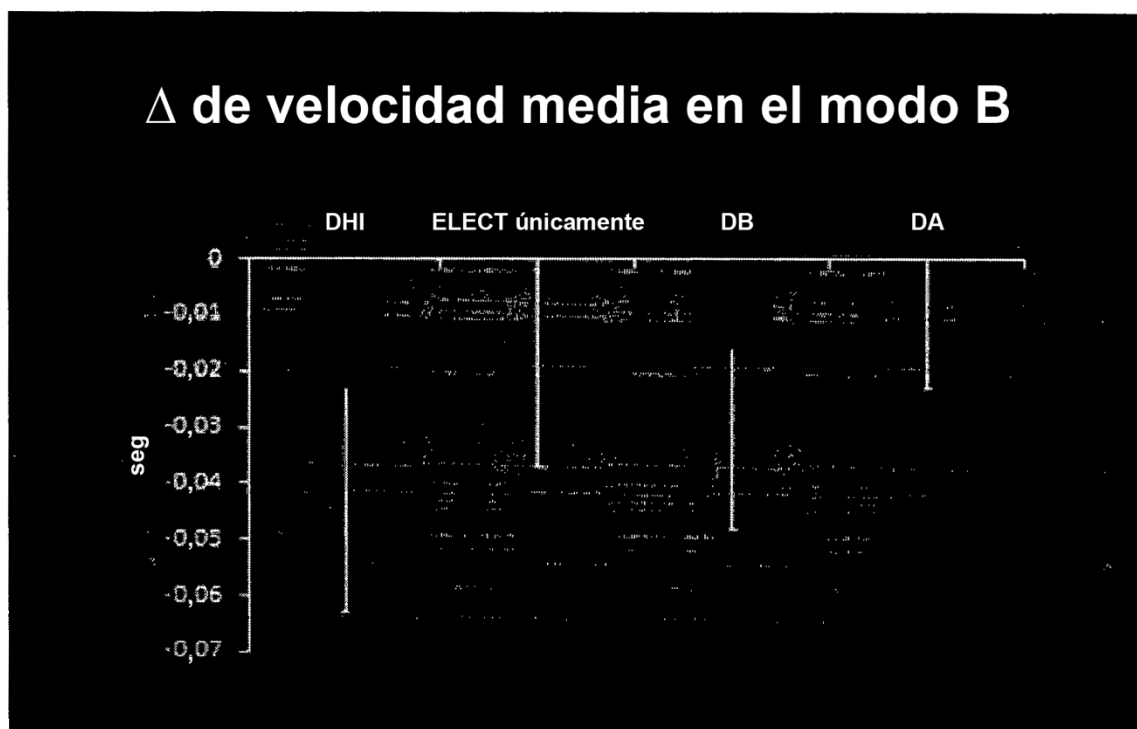


FIG. 23

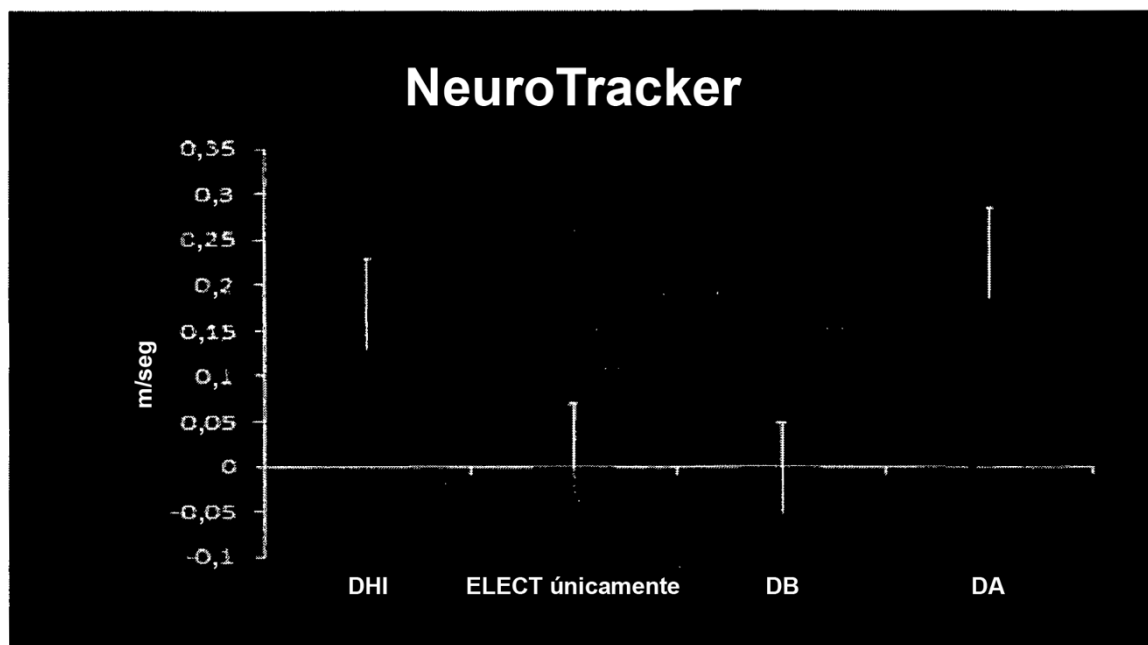


FIG. 24

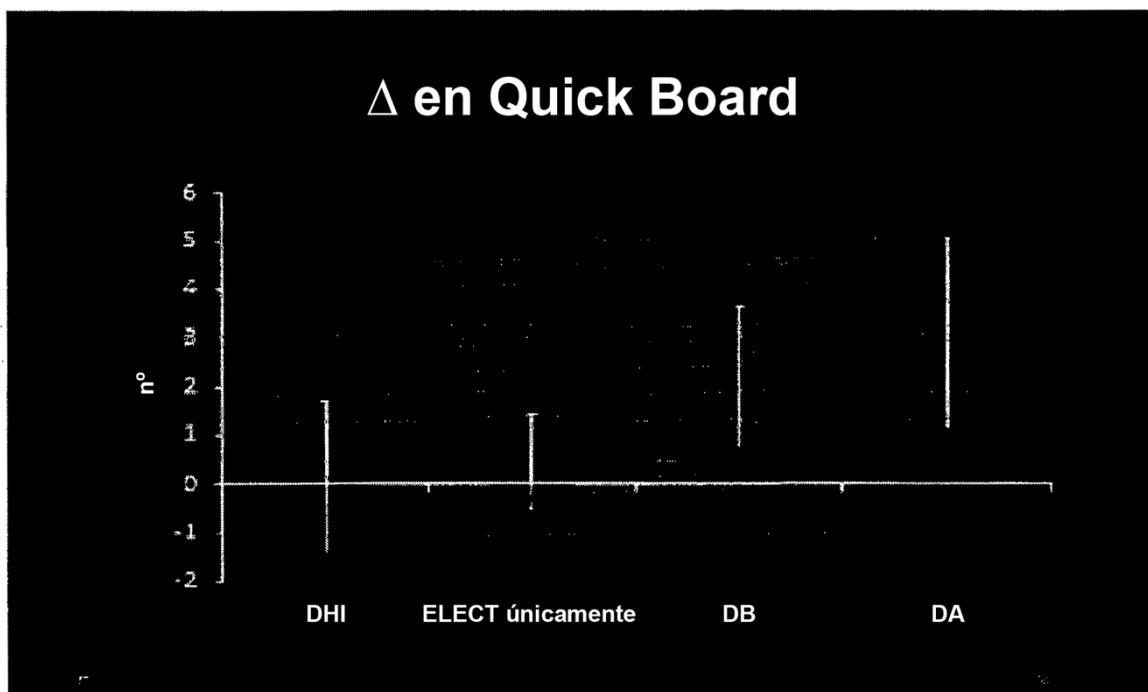


FIG. 25



FIG. 26

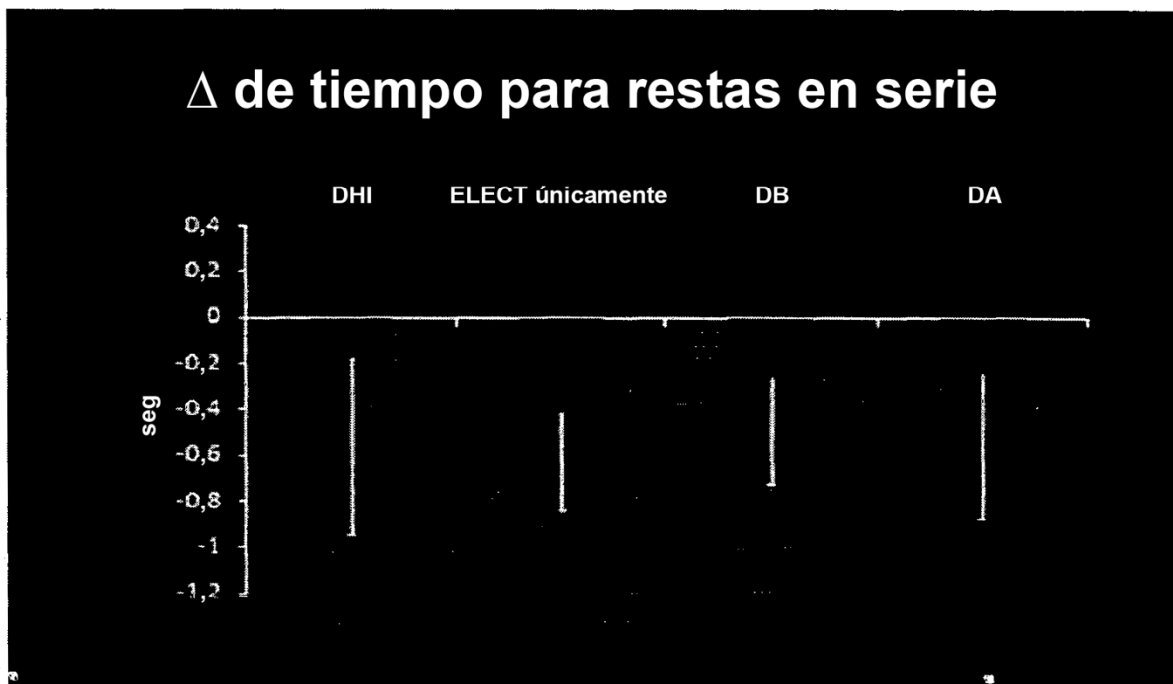


FIG. 27

