



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 469**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61K 35/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07858785 .4**  
96 Fecha de presentación : **14.12.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2091526**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.2009**

54 Título: **Tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo.**

30 Prioridad: **14.12.2006 GB 0624879**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.10.2011**

73 Titular/es: **SHS International Ltd.**  
**100 Wavertree Boulevard**  
**Liverpool L7 9PT, GB**

72 Inventor/es: **Lynch, Andrew Sean;**  
**Hambleton, Kerry Louisa y**  
**Smith, Stephen Leyland**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 365 469 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

Tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo

La presente invención se refiere al tratamiento nutricional de trastornos generalizados del desarrollo, por ejemplo autismo.

5 **Antecedentes de la invención**

El autismo es una enfermedad del desarrollo compleja que se caracteriza por deficiencias en la interrelación social, la comunicación y la flexibilidad de pensamiento y comportamiento (Wing, 96). Las deficiencias se hacen evidentes en la niñez temprana (aproximadamente 2 años) y se mantienen hasta la edad adulta, teniendo un grave efecto sobre el aprendizaje y la integración social del individuo.

10 Las estimaciones de prevalencia han aumentado en gran medida en estos últimos años, probablemente debido a unos mejores métodos de diagnóstico y a una mayor conciencia pública y clínica del trastorno (Wing, 02): las mejores estimaciones actuales varían de 1:1000 a 1:200 (Fombonne, 99).

15 El autismo es un miembro de una familia extensa de trastornos generalizados del desarrollo (TGD), que también incluyen los trastornos de Asperger y de Rett. Todos los PDD requieren para su diagnóstico la tríada de deficiencias sociales, de comunicación y de comportamiento identificada por Wing. Otros trastornos similares, tales como el trastorno de déficit de atención (TDA), los trastornos de hiperactividad y la esquizofrenia, en general muestran dichas deficiencias, pero no se requiere su presencia para el diagnóstico. El grupo de trastornos que habitualmente presentan la tríada de Wing, tanto si se requiere para el diagnóstico como si no, a menudo se denominan el "espectro autista".

20 La etiología de la enfermedad es desconocida, siendo la opinión consensuada de los expertos que una predisposición genética puede interactuar con factores ambientales multivariados para provocar el trastorno. La incertidumbre acerca de las posibles causas y los mecanismos de la enfermedad ha provocado que las opciones terapéuticas disponibles para los individuos afectados sean escasas.

25 Los tratamientos farmacéuticos actuales en general abordan los síntomas secundarios de la enfermedad, no los aspectos esenciales. Por ejemplo, habitualmente se emplean neurolepticos para moderar el comportamiento de agresión y de mordeduras, se utilizan SSRI para tratar la depresión, y estimulantes para mejorar el control de los impulsos o la hiperactividad. Se admite que estas estrategias tienen un valor restringido para controlar el trastorno en general (Bostic, 05).

30 Los péptidos opioides de la orina de niños autistas fueron observados por primera vez a finales de los 80 (Israngkun, 86). Estos péptidos se forman mediante el procesamiento de las proteínas gluten y caseína de la dieta en el intestino, y normalmente no se absorben hacia el cuerpo. El gluten forma gliadomorfina y la caseína forma casomorfina. Estos péptidos, que se denominan colectivamente exorfinas (Zioudrou, 79), tienen una estructura fundamentalmente idéntica y son potentes factores inductores de psicosis (Lindstrom, 84).

35 Si se compromete la estructura del intestino, estos péptidos pueden entrar en el cuerpo. Se ha desarrollado la hipótesis del "intestino permeable" o "exceso de opioides", que propone que el autismo, al menos en un subconjunto de la población, puede ser provocado por la entrada de exorfinas en el cuerpo procedentes de un intestino permeable, lo cual permite su transporte en sangre hasta el cerebro y el posterior daño al cerebro.

40 La hipótesis ha ido acumulando respaldo a lo largo de los años tras la caracterización más a fondo de los péptidos urinarios (Shattock, 90; Reichelt, 91), la definitiva demostración de un intestino permeable en autistas (por ejemplo, D'Eufemia, 96), así como la caracterización estructural de la patología GI.

45 También se ha sugerido que la intolerancia a proteínas de los alimentos y/o la alergia a las proteínas de los alimentos desempeñan un papel en el autismo, y parece haber aspectos paralelos entre el autismo y los trastornos inflamatorios. Se ha propuesto la hipótesis de que la relación entre el autismo y la desregulación inmunológica GI puede estar relacionada con enterocolitis e hiperplasia linfocítica ileal observada de modo macroscópico. Aunque la hiperplasia linfocítica ileal puede ser más prevalente en niños con autismo regresivo, también se observa en niños con alergias alimentarias y estreñimiento grave, siendo este último un descubrimiento extremadamente común en niños autistas.

50 Se han indicado desequilibrios en los procesos inmunológicos e inflamatorios en pacientes autistas. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) obtenidas de niños autistas con síntomas GI producen más factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) que los sujetos control en respuesta a la estimulación con proteína de la leche de vaca,

lo cual sugiere el papel de la alergia alimentaria no-IgE.

Se han advertido problemas GI asociados con el autismo, y se estima que afectan a aproximadamente 20-30% de la población. Los síntomas varían de hinchamiento y dolor abdominal a deposiciones sueltas y diarrea, y se han advertido correlaciones con intolerancias alimentarias (por ejemplo, Goodwin, 71; Lightdale, 01). De manera interesante, los péptidos urinarios están presentes en >90% de los autistas, lo cual sugiere que puede haber una disfunción GI subclínica en la mayoría de los autistas, que sólo se expresa como problemas GI significativos en el 20-30% indicado anteriormente.

Las observaciones originales de los péptidos urinarios y la hipótesis del intestino permeable/exceso de opioides condujeron a los primeros estudios clínicos sobre intervenciones en la dieta, de modo específico dietas exentas de caseína y gluten (Reichelt, 90; Knivsberg, 95; Lucarelli, 95). Por desgracia, aunque estos estudios sugirieron que una intervención en la dieta podía mejorar las mediciones GI y autistas a lo largo de periodos de tiempo largos (hasta 4 años), su diseño no permitió confirmar un efecto directo entre el control de la dieta y la eficacia clínica.

Existen estudios que se están desarrollando en la actualidad para confirmar la eficacia de una dieta de exclusión (por ejemplo, NIMH 04), pero un estudio recientemente publicado ha logrado la calidad metodológica requerida para apoyar el efecto clínico (Knivsberg, 02). El estudio compara el impacto de una dieta exenta de caseína/gluten frente a una dieta normal en las mediciones autistas clínicas a lo largo de un año en 20 niños autistas con unos niveles de péptidos urinarios anormalmente altos. Se observó una reducción significativa en los rasgos autistas en los niños con dieta restringida. Además de informes anecdóticos de los padres, los estudios de casos y los estudios sin control, este estudio presta un "apoyo provisional" a la intervención en la dieta como una opción eficaz en el autismo (Millward, 05).

Los datos disponibles sugieren que existe una deficiencia GI subclínica en la mayoría de los autistas que se expresa como síntomas gastrointestinales a gran escala, tales como una función de barrera disminuida y diarrea, en un subconjunto significativo de la población. Las dietas de exclusión han demostrado mejorar la función GI y autista, y mantener la mejoría durante periodos de tiempo largos.

### **Sumario de la invención**

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de una formulación nutricional administrable por vía oral, que comprende (a) aminoácidos libres como única fuente de proteínas, (b) grasa, y (c) carbohidratos, en la que:

a. la composición de aminoácidos comprende al menos L-alanina, L-arginina, L-ácido aspártico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina y taurina;

b. la grasa comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; y

c. los carbohidratos comprenden fibras dietéticas;

para la fabricación de un medicamento para la administración como única fuente diaria de proteínas, o como suplemento nutricional para dietas de exclusión, siendo dichos aminoácidos en la formulación nutricional la única fuente diaria de proteínas, o suplementan en parte las deficiencias provocadas por la exclusión de ciertas proteínas en la dieta, para el tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación nutricional que comprende (a) aminoácidos libres como única fuente de proteínas, (b) grasa, y (c) carbohidratos, en la que:

a. la composición de aminoácidos comprende al menos L-alanina, L-arginina, L-ácido aspártico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina y taurina;

b. la grasa comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; y

c. los carbohidratos comprenden fibras dietéticas;

para el tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo.

Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende aminoácidos como única fuente de proteínas, grasa, y carbohidratos, en la que:

a. la composición de aminoácidos comprende al menos L-alanina, L-arginina, L-ácido aspártico, L-cistina, glicina, L-

histidina, L-isoileucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina y taurina;

b. la grasa comprende al menos 10% en peso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, basado en el peso de la grasa en la composición;

5 c. los carbohidratos comprenden entre 5% y 50% en peso de fibras dietéticas, basado en el peso total de los carbohidratos en la composición; y

en la que el porcentaje en peso de los aminoácidos es al menos 5%, de grasa es hasta 20%, y los carbohidratos son entre 10% y 70% del peso seco de la composición.

**Descripción detallada de la invención**

10 Los inventores han descubierto, y esto forma la base de la presente invención, que la administración oral de una formulación nutricional que contiene aminoácidos libres como única fuente de proteínas en la formulación (de forma que la formulación nutricional está exenta de proteínas y/o fragmentos de proteínas), junto con formulación nutricional que proporciona la única fuente de proteínas que se administra al paciente, es un procedimiento eficaz para el tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo. Por tanto, el paciente no recibe proteínas completas  
15 ni fragmentos de proteínas y, por tanto, no hay riesgo de producción de exorfinas, tales como gliadomorfina y casomorfina.

Además, los inventores han descubierto que las composiciones según la invención pueden utilizarse preferiblemente como una formulación suplementaria para solucionar las deficiencias provocadas por las restricciones introducidas en las dietas de los pacientes, y para mejorar su salud gastrointestinal mejorando la  
20 función de barrera. En este caso, la formulación basada en aminoácidos se incluye entonces en la dieta con restricción de proteínas de los pacientes TGD.

La formulación nutricional puede administrarse como única fuente de proteínas (es decir, proporcionada por los aminoácidos) durante un periodo limitado de tiempo antes de reintroducir las proteínas de la dieta. Este periodo limitado de tiempo puede ser, por ejemplo, de al menos una semana, más en general al menos dos semanas.  
25 Generalmente, el periodo sería de 2-4 semanas o aún mayor, dependiendo de las circunstancias. La reintroducción de las proteínas de la dieta puede seguir un algoritmo diseñado para detectar qué proteína o proteínas están implicadas en los pacientes individuales.

En una realización preferida, la formulación nutricional puede administrarse como un suplemento a la dieta de estos pacientes durante largos periodos de tiempo. Cuando a los pacientes se les recomienda limitar su consumo normal  
30 de proteínas, esta limitación puede compensarse mediante la formulación basada en aminoácidos según esta invención.

Los aminoácidos libres presentes en la formulación pueden comprender L-alanina, L-arginina, L-ácido aspártico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoileucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina y taurina. La formulación nutricional puede comprender también L-glutamina como aminoácido libre. La presencia o ausencia de glutamina en general vendrá dictada por la manera  
35 en que se produce la formulación nutricional. Si se requiere un tratamiento térmico (por ejemplo, para la producción de una formulación nutricional en forma de una bebida pasteurizada), entonces se evitará en general el uso de glutamina para evitar "sabores desagradables".

La formulación comprende, además del equivalente de proteínas basado en aminoácidos, una fuente de grasa que comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) y fibra dietética, y opcionalmente niveles mayores de micronutrientes. Los inventores creen que la combinación de aminoácidos y AGPI-CL mejora los síntomas gastrointestinales (GI) en pacientes que padecen trastornos generalizados del desarrollo. Una realización preferida comprende EPA y/o DHA como AGPI-CL. La proporción preferida de ácidos grasos omega-3/omega-6 es entre 0,1 y 1, puesto que dentro de esta proporción se prevén efectos óptimos sobre los síntomas intestinales y los rasgos autistas.  
40  
45

Las fibras dietéticas se emplean para mejorar los efectos de las formulaciones de aminoácidos sobre la función de barrera intestinal de estos pacientes. Mediante la selección cuidadosa de los ingredientes, las composiciones mejorarán los síntomas gastrointestinales y reducirán los rasgos autistas.

Las fibras dietéticas, tal como se utilizan en esta invención, son generalmente resistentes a la digestión y a la absorción en el intestino delgado humano, sufriendo preferiblemente una fermentación completa o parcial en el intestino grueso. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos una fibra dietética seleccionada del grupo que consiste en galactooligosacáridos, incluyendo trans-galactooligosacáridos, FOS (fructooligosacáridos) de  
50

cadena larga (inulina), FOS de cadena corta, xilooligosacáridos, palatinooligosacáridos, oligosacáridos de soja, gentiooligosacáridos, pectina, pectato, alginato, condroitina, ácidos hialurónicos, heparina, heparano, sialoglicanos, fucoolidosacáridos, carragenano, goma de xantano, celulosa, povidex (PDX, un carbohidrato no digerible que se ha sintetizado a partir de sorbitol y glucosa reticulados aleatoriamente), goma de guar, arabinosilano, preferiblemente el compuesto de arabinosilano de salvado de arroz MGN-3 según la patente de EEUU 5.560.914, xiloglucano, calosa, lignina y/o los productos de la degradación de fibras dietéticas.

Todas las fibras mencionadas en la presente tienen efectos prebióticos beneficiosos en el sistema intestinal. Se estima que el consumo de fibra total varía entre 15-25 g/día para adultos. Se ha estimado un consumo de 12,7-14,4 g diarios para niños de 4-7 años, aumentando a 17,3-21 g diarios en adolescentes de 15-19 años. Se ha sugerido que el consumo de polisacáridos que no son almidón es de 12-16 g diarios, con una contribución del 40-60% de la fibra soluble y del 50-60% de la fibra insoluble. El consumo de inulina y FOS varía de 2-12 g diarios. Las recomendaciones realizadas en la US Conference on Dietary Fibre in Childhood para niños mayores de 2 años fueron de un consumo con un intervalo de un gramo por cada año de edad más 5 g a un gramo de fibra por cada año de edad más 10 g<sup>51</sup>. Por tanto, un niño de 2 años requerirá 2-12 g de fibra diarios.

Preferiblemente, debido a cuestiones relacionadas con problemas gastrointestinales, tales como la diarrea en el autismo, la composición según la invención no incluye fibra insoluble. Por tanto, en una realización preferida, la inulina fuente de FOS de cadena larga rafilina (BeneoHP) se proporcionará en un producto en combinación con rafilosa (BeneoP95) como fuente de FOS de cadena corta, que son fibras dietéticas muy solubles.

En otra realización preferida se incluyen probióticos en la composición según la invención.

#### Microorganismo probiótico

Un microorganismo probiótico significa un microorganismo que afecta de modo beneficioso a un paciente con trastornos generalizados del desarrollo, mejorando su equilibrio microbiano intestinal. El microorganismo probiótico puede seleccionarse de uno o más microorganismos adecuados para el consumo humano y que sean capaces de mejorar el equilibrio microbiano en el intestino. Preferiblemente, la presente composición contiene de  $10^4$  a  $10^{12}$ , más preferiblemente de  $10^5$  a  $10^{11}$ , y lo más preferiblemente de  $10^7$  a  $5 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colonias (cfu) de bacterias probióticas por gramo del oligosacárido ácido urónico con un DP de entre 2 y 100. La presente composición contiene preferiblemente de  $10^2$  a  $10^{13}$  unidades formadoras de colonias (cfu) de bacterias probióticas por gramo de peso seco de la presente composición, preferiblemente de  $10^4$  a  $10^{12}$ , más preferiblemente de  $10^5$  a  $10^{10}$ , y lo más preferiblemente de  $10^5$  a  $1 \times 10^9$  cfu. La dosificación de las bacterias probióticas según la presente invención es preferiblemente de  $10^2$  a  $10^{13}$ , más preferiblemente de  $10^5$  a  $10^{11}$ , y lo más preferiblemente de  $10^8$  a  $5 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colonias (cfu) diarias. Preferiblemente, se emplean bacterias vivas o viables, pero también pueden utilizarse bacterias muertas o fragmentos bacterianos.

Preferiblemente, la presente composición comprende bacterias del género *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium*. Preferiblemente, la composición comprende una bifidobacteria seleccionada del grupo que consiste en *B. longum*, *B. breve* y *B. bifidum* y/o un lactobacilo seleccionado del grupo que consiste en *L. casei*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* y *L. plantarum*. Lo más preferiblemente, la presente composición comprende *Bifidobacterium breve* y/o *Lactobacillus paracasei*.

*Bifidobacterium breve* es una bacteria Gram-positiva, anaerobia y con forma de bastoncillo. La presente *B. breve* preferiblemente tiene al menos 95% de coincidencia en la secuencia del ácido nucleico de la secuencia del ARNr 16S cuando se compara con el tipo de cepa de *B. breve* ATCC 15700, más preferiblemente al menos 97%, 98%, 99% o más coincidencia de secuencia, según se define en Stackebrandt y Goebel, 1994, Int. J. Syst. Bacteriol., 44:846-849. La coincidencia de la secuencia del ácido nucleico se calcula para dos secuencias de nucleótidos, cuando están óptimamente alineadas, utilizando los programas GAP o BESTFIT, utilizando los parámetros por defecto. Se utilizan los parámetros por defecto de GAP, con una penalización de creación de huecos = 50 (nucleótidos)/8 (proteínas), y una penalización de extensión de hueco = 3 (nucleótidos)/2 (proteínas). Para nucleótidos, la matriz de puntuación por defecto utilizada es nwsgapdna (Henikoff y Henikoff, 1992, PNAS, 89, 915-919). Es evidente que cuando se indica que unas secuencias de ARN son fundamentalmente similares o tienen cierto grado de coincidencia de secuencia con secuencias de ADN, la timina (T) en la secuencia de ADN se considera igual que el uracilo (U) en la secuencia de ARN. Los alineamientos de secuencias y las puntuaciones para el porcentaje de coincidencia de secuencia pueden determinarse utilizando programas informáticos, tales como el paquete GCG Wisconsin, versión 10.3, disponible en Accelrys Inc., 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752, EEUU, o EMBOSWin, versión 2.10.0. La bifidobacteria utilizada en la presente invención preferiblemente se hibrida con la sonda de *B. breve* y produce una señal con el procedimiento de ensayo de 5'-nucleasa, según se describe en los documentos WO 2005/039319 y WO 2006/091103, ambos a nombre de N.V. Nutricia. Según una realización preferida, la presente composición contiene al menos un *B. breve* seleccionado del grupo que consiste en *B. breve* Bb-03 (Rhodia), *B. breve* M16-V (Morinaga), *B. breve* R0070 (Institute Rosell,

Lallemand), DSM 20091, y LMG 11613. Lo más preferiblemente, el *B. breve* es *B. breve* M-16V (Morinaga).

5 En una realización preferida, la presente composición comprende *Lactobacillus paracasei*. Preferiblemente, la presente cepa de *L. paracasei* tiene al menos 95%, más preferiblemente al menos 97%, 98%, 99% o más coincidencia en la secuencia del ácido nucleico de la secuencia del ARNr 16S cuando se compara con el tipo de cepa de *L. paracasei* ATCC 25032, según se definió anteriormente. El lactobacilo utilizado en la presente invención preferiblemente se hibrida con la sonda de *L. paracasei* y produce una señal con el procedimiento de ensayo de 5'-nucleasa, según se describe en la solicitud de patente europea en tramitación junto con la presente 05075486.0 del presente solicitante. Según una realización preferida, la presente composición contiene al menos un *L. paracasei* seleccionado del grupo que consiste en *L. paracasei* F19 (Arla, Suecia), *L. paracasei* LAFTI L26 (DSM Food Specialties, Países Bajos), y *L. paracasei* CRL 431 (Chr. Hansen, Dinamarca), LMG 12165 y LMG 11407.

10 En una realización preferida, la composición según la invención comprende una cepa particular, *Lactobacillus casei* DN-114 001 (CNCM 1-1518), que está presente en Actimel(R), para retrasar y/o aliviar los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad que puedan estar presentes en pacientes que padecen trastornos generalizados del desarrollo, por ejemplo autismo.

15 En otra realización preferida, las bacterias probióticas se combinan con bacterias prebióticas. Esta combinación, denominada simbiosis, es particularmente útil para el tratamiento de los síntomas intestinales en pacientes que padecen TGD.

20 Se ha descubierto que muchos micronutrientes son absorbidos de manera ineficaz en casos de disfunción GI. Por consiguiente, pueden proporcionarse micronutrientes clave a niveles mayores (es decir, mayor que 100% de los valores del consumo dietético de referencia (CDR) actuales) en la invención para compensar, por ejemplo vitaminas A, B6, B12, C, folato, Mg, Zn, Ca. La siguiente tabla lista los intervalos y las cantidades preferidos de estos micronutrientes (con relación a sus valores de CDR actuales) que se administran según la invención a un paciente que padece TGD.

<u>Micronutriente</u>	<u>Intervalo preferido</u>	<u>Cantidad preferida</u>
Vitamina A <sup>1</sup>	>100%-300%	190%
Vitamina B6 <sup>2</sup>	>100%-300%	150%
Vitamina B12 <sup>2</sup>	>100%-300%	160%
Vitamina C <sup>3</sup>	300%-600%	470%
Folato <sup>2</sup>	>100%-300%	150%
Mg <sup>1</sup>	500%-750%	680%
Zn <sup>4</sup>	>100%-300%	240%
Ca <sup>1</sup>	>100%-300%	170%

<sup>1</sup> Consumo dietético de referencia para el calcio, el fósforo, el magnesio, la vitamina D y el fluoruro (1997).

<sup>2</sup> Consumo dietético de referencia para la tiamina, la riboflavina, la niacina, la vitamina B6, el folato, la vitamina B12, el ácido pantoténico, la biotina y la colina (1998).

<sup>3</sup> Consumo dietético de referencia para la vitamina C, la vitamina E, el selenio y los carotenoides (2000).

<sup>4</sup> Consumo dietético de referencia para la vitamina A, la vitamina K, el arsénico, el boro, el cromo, el cobre, el yodo, el hierro, el manganeso, el molibdeno, el níquel, el silicio, el vanadio y el cinc (2001).

25 Todos los valores en la columna intermedia y derecha son con respecto a los valores del CDR en los siguientes informes de the Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (todos los informes han sido publicados por National Academy Press, Washington DC).

La formulación puede ser completa desde el punto de vista nutricional.

#### Uso de la invención

30 La invención es aplicable en particular al tratamiento del autismo pero también tiene aplicabilidad en otros trastornos generalizados del desarrollo, tales como los trastornos de Asperger y de Rett.

Las composiciones según la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de trastornos intestinales presentes en pacientes con trastornos generalizados del desarrollo. Las composiciones son particularmente adecuadas para el tratamiento y/o la prevención de la función de barrera intestinal y la diarrea en este grupo de pacientes.

5 Aunque la invención está destinada principalmente al tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo, también se prevé que tenga aplicación en el diagnóstico de dichos trastornos. Por tanto, la formulación nutricional puede administrarse a una persona sospechosa de padecer un trastorno generalizado del desarrollo para observar si existe cualquier mejoría en el trastorno. Si así fuera, esto al menos ayudaría a confirmar el diagnóstico del trastorno de esta persona.

10 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

### **Ejemplos**

Las formulaciones particularmente adecuadas para la administración según la invención son Neocate, Neocate LCP, y líquido Paediatric E028, todas disponibles en SHS International Limited.

15 Realización preferida para el tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo por 100 gramos de producto líquido:

- Equivalente de proteínas basado en aminoácidos: 2,5

- Carbohidratos: 14,6

- Fibras: 5,2

· FOS, FPS: 2,6, 2,6 gramos, respectivamente

20 - Grasa: 3,5

· MCT: 1,5

· LCT: 2,0

- Micronutrientes a niveles más elevados que el consumo dietético de referencia

- Agua hasta 100 gramos de producto

25 Realización preferida para el tratamiento del autismo (suplemento), porcentaje en peso basado en el peso seco del producto:

- Equivalente de proteínas basado en aminoácidos: 13

- Carbohidratos: 49

- Grasa: 23

30 · MCT: 7,6

· LCT: 15,4

- Fibras dietéticas: 5

· FOS de cadena corta, FOS de cadena larga (inulina): 2,5, 2,5

- Vitaminas y minerales

35 - Opcionalmente pueden estar presentes bacterias probióticas 1

Una formulación particular para su uso según la invención es un líquido que tiene la composición que aparece en la siguiente tabla, en la que las cantidades de los diversos componentes se expresan por 100 ml de líquido (siendo el resto de la composición agua).

Nombre del nutriente	Nivel por 100 ml
Equivalente de proteínas	2,5 g
Energía	100 kcal
Carbohidratos	14,6 g
Grasa (total)	3,5 g
· MCT	35%
· LCT	65%
<b>Minerales</b>	
Sodio	65 mg
Potasio	180 mg
Cloruro	75 mg
Calcio	140 mg
Fósforo	74 mg
Magnesio	25 mg
<b>Oligoelementos</b>	
Hierro	1,6 mg
Cinc	1,0 mg
Yodo	19,0 µg
Manganeso	0,14 mg
Cobre	0,12 mg
Molibdeno	4,8 µg
Selenio	3,2 µg
Cromo	4,0 µg
<b>Vitaminas</b>	
Vitamina A	80 µg
Vitamina E	1,2 IU
Ácido L-ascórbico	10 mg
Tiamina	0,11 mg
Riboflavina	0,11 mg
Piridoxina	0,11 mg
Niacina	0,95 mg
Equivalente de niacina	2 mg
Ácido pantoténico	0,42 mg

Mioinositol	23 mg
Colina	31 mg
Vitamina D3	1,0 µg
Cianocobalamina	0,2 µg
Folacina	32 µg
d-biotina	2 µg
Vitamina K1	4,3 µg
<b>Aminoácidos</b>	
L-alanina	0,11 g
L-arginina	0,5 g
L-ácido aspártico	0,2 g
L-cistina	0,01 g
Glicina	0,18 g
L-histidina	0,13 g
L-isoleucina	0,18 g
L-leucina	0,3 g
L-lisina	0,22 g
L-metionina	0,14 g
L-prolina	0,21 g
L-fenilalanina	0,25 g
L-serina	0,13 g
L-treonina	0,15 g
L-triptófano	0,06 g
L-tirosina	0,05 g
L-valina	0,19 g
L-carnitina	3,17 mg
Taurina	6,62 mg
<b>Total de aminoácidos</b>	<b>3 g</b>

Referencias bibliográficas

Bostic, 2005, Expert Opin. Emerg. Drugs, 10: 521.

5 D'Eufemia, 1996, Acta Paediatr., 85:1076.

Fombonne, 1999, Psychol. Med., 29:769.

Goodwin, 1971, J. Autism Child Schiz., 1:48.

- Harapocos, 1975, DIPAB Heming, Noruega.
- Israngkun, 1986, Neurochem. Pathol., 5:51.
- 5 Knivsberg, 1995, Scand. J. Educ. Res., 39:223.
- Knivsberg, 2002, Nutr. Neurosci., 5:251.
- 10 Liacouras, 2003, Am. J. Gastroenterol., 98:777.
- Lightdale, 2001, Clin. Perspect. Gastroenterol., 1:56.
- Lindstrom, 1984, Am. J. Psych., 41:1059.
- 15 Lucarelli, 1995, Panminerva Med., 37:137.
- Millward, 2005, Cochrane Database Syst. Rev. CD003498.
- NIMH, 2004, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00090428>
- 20 Rainford, 2005, informe interno de SHS
- Reichelt, 1990, J. Appl. Nutr., 42:1.
- 25 Reichelt, 1991, Brain Dysfunct., 4:308.
- Shattock, 1990, Brain Dysfunct., 3:328.
- Wing, 1996, BMJ, 312:327.
- 30 Wing, 2002, Mental Retardation Dev. Disabilities Res. Dev., 8:151.
- Zioudrou, 1979, J. Biol. Chem., 254:2446.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- El uso de una formulación nutricional administrable por vía oral, que comprende (a) aminoácidos libres como única fuente de proteínas, (b) grasa, y (c) carbohidratos, en el que:
- 5 a. la composición de aminoácidos comprende al menos L-alanina, L-arginina, L-ácido aspártico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina y taurina;
- b. la grasa comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; y
- c. los carbohidratos comprenden fibras dietéticas;
- 10 para la fabricación de un medicamento para la administración como única fuente diaria de proteínas, o como suplemento nutricional para dietas de exclusión, siendo dichos aminoácidos en la formulación nutricional la única fuente diaria de proteínas, o suplementan en parte las deficiencias provocadas por la exclusión de ciertas proteínas en la dieta, para el tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo.
- 2.- El uso según la reivindicación 1, en el que el trastorno generalizado del desarrollo es el autismo.
- 3.- El uso según la reivindicación 1, en el que el trastorno generalizado del desarrollo es el trastorno de Asperger o el trastorno de Rett.
- 15 4.- El uso según la reivindicación 1, en el que:
- b. la grasa comprende al menos 10% en peso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, basado en el peso de la grasa en la composición;
- c. los carbohidratos comprenden entre 5% y 50% en peso de fibras dietéticas, basado en el peso total de los carbohidratos en la composición; y
- 20 en el que el porcentaje en peso de los aminoácidos es al menos 5%, de grasa es hasta 20%, y los carbohidratos son entre 10% y 70% del peso seco de la composición.
- 5.- El uso según la reivindicación 4, en el que los aminoácidos libres comprenden también L-glutamina.
- 6.- El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la formulación incorpora bacterias probióticas.
- 25 7.- Una formulación nutricional que comprende (a) aminoácidos libres como única fuente de proteínas, (b) grasa, y (c) carbohidratos, en la que:
- a. la composición de aminoácidos comprende al menos L-alanina, L-arginina, L-ácido aspártico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, b-carnitina y taurina;
- 30 b. la grasa comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; y
- c. los carbohidratos comprenden fibras dietéticas;
- para el tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo.
- 8.- Una formulación según la reivindicación 7, en la que el trastorno generalizado del desarrollo es el autismo.
- 35 9.- Una formulación según la reivindicación 7, en la que el trastorno generalizado del desarrollo es el trastorno de Asperger o el trastorno de Rett.
- 10.- Una formulación según la reivindicación 7, en la que:
- b. la grasa comprende al menos 10% en peso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, basado en el peso de la grasa en la composición;
- 40 c. los carbohidratos comprenden entre 5% y 50% en peso de fibras dietéticas, basado en el peso total de los carbohidratos en la composición; y

en la que el porcentaje en peso de los aminoácidos es al menos 6%, de grasa es hasta 20%, y los carbohidratos son entre 10% y 70% del peso seco de la composición.

11.- Una formulación según la reivindicación 10, en la que los aminoácidos libres comprenden también L-glutamina.

5 12.- Una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en la que la formulación incorpora bacterias probióticas.

13.- Una composición que comprende aminoácidos como única fuente de proteínas, grasa, y carbohidratos, en la que:

10 b. la composición de aminoácidos comprende al menos L-alanina, L-arginina, L-ácido aspártico, L-cistina, glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-lisina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, L-carnitina y taurina;

c. la grasa comprende al menos 10% en peso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, basado en el peso de la grasa en la composición;

d. los carbohidratos comprenden entre 5% y 50% en peso de fibras dietéticas, basado en el peso total de los carbohidratos en la composición; y

15 en la que el porcentaje en peso de los aminoácidos es al menos 5%, de grasa es hasta 20%, y los carbohidratos son entre 10% y 70% del peso seco de la composición.

14.- Una composición según la reivindicación 13, que comprende además bacterias probióticas.