



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 034**

51 Int. Cl.:

A61K 31/20 (2006.01) **A61K 31/185** (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) **A61K 35/20** (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01) **A61K 33/32** (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) **A23L 1/29** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05077972 .7**

96 Fecha de presentación : **23.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1800675**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2007**

54

Título: **Composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados, proteínas, manganeso y/o molibdeno y nucleósidos/nucleótidos para el tratamiento de la demencia.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.10.2011

73

Titular/es: **N.V. NUTRICIA
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72

Inventor/es: **Hageman, Robert Johan Joseph;
De Wilde, Mattheus Cornelis y
Kamphuis, Patrick Joseph Gerardus Hendrikus**

74

Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 366 034 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende ácidos grasos poliinsaturados, proteínas, manganeso y/o molibdeno y nucleósidos/nucleótidos para el tratamiento de la demencia

La presente invención se refiere a una composición nutracéutica y farmacéutica, tal como se define en las reivindicaciones, más en particular a composiciones que pueden mejorar la composición de membrana y el funcionamiento de células y a través de esto, el funcionamiento general de las células.

Antecedentes

Se sabe que las membranas de células vivas tienen muchas funciones importantes. La membrana plasmática sirve como barrera para los componentes extracelulares (por ejemplo, compuestos químicos, antígenos y células); las membranas (intracelular, así como la membrana plasmática) regulan el transporte de componentes desde el exterior hacia el interior de células u orgánulos y viceversa. Las membranas forman una matriz para muchas reacciones endógenas, por ejemplo, muchas reacciones controladas por enzimas que son importantes para la biosíntesis, el metabolismo o catabolismo de compuestos. Las membranas también son importantes para el reconocimiento y la modulación de señales desde el mundo exterior y, por lo tanto, contribuyen a una respuesta adecuada del organismo. La interacción con el mundo exterior incluye la interacción de células huésped con células exógenas o partes de las mismas, tales como antígenos/alérgenos, la interacción de células huésped con moléculas señal, tales como insulina, quimioquinas, citoquinas y hormonas, y la interacción de células huésped entre sí, tal como las interacciones entre células nerviosas, en particular las del sistema nervioso central (cerebro y en la médula espinal).

En la técnica, muchos documentos dan a conocer aspectos particulares de la manera en que las células vivas interactúan con señales extracelulares. La fosforilación de proteínas diana en la membrana, como puede ocurrir después de la unión de un receptor con una molécula ligando extracelular, parece importante para el tipo y la magnitud de la transducción de señal. Igualmente importante es el ensamblaje de la señalización de complejos moleculares con proteínas intracelulares específicas o unidas a membrana. Estas proteínas, por ejemplo, proteínas reguladoras o que forman armazones proteicos ("scaffold"), pueden comprender uno o más dominios específicos, tales como los dominios de tipo SH2, SH3, PTB, y PTZ y WW (véase, G. Cesarini y otros (eds): Modular Protein Domains ("Dominios de Proteínas Modulares"). Wiley VCH Verlag, 2004). La reacción de la célula a una señal externa también depende de la naturaleza de la membrana. En particular, la presencia de algunos compuestos relacionados con fosfatidilinositol (PI) parece ser importante para la función realizada por proteínas que poseen dominios de homología a pleckstrina (PH), por ejemplo, proteína quinasa C (PKC).

La manera en que una célula viva reacciona a una señal extracelular puede variar ampliamente e incluye la activación del metabolismo fosfolipídico, el comportamiento de adhesión celular específica, un cambio en la actividad de GTP-asa, la localización de la actividad de proteína quinasa, por ejemplo, de la PKC, la expresión de factores de transcripción específicos, la regulación de la sensibilidad del receptor de insulina, y la disposición espacial o la actividad de receptores y de canales de iones.

La interacción entre células nerviosas (neuronas) requiere la activación de canales de iones, que incluyen los canales de Na⁺, K⁺ y Ca²⁺. Además, la regulación de muchos receptores, también en relación con los diferentes tipos de receptores, es importante para las funciones cognitivas, emocionales y sensoriomotrices (como, por ejemplo, oído, olfato y gusto) correctas. Dicha regulación también está mediada por la neuregulina (Nrg-1) y la proteína de densidad postsináptica (PSD-95), cuyas funciones parecen ser dependientes de la composición de la membrana. Al final, la transducción de señal dará lugar a la activación de un conjunto de genes específicos, que, juntos, regulan la conciencia, el comportamiento y las capacidades cognitivas e intelectuales.

Las membranas celulares comprenden muchos tipos de componentes químicos, tales como fosfolípidos, colesterol, glicolípidos, esfingolípidos, sulfátidos, cerebrósidos, gangliósidos, proteínas, que incluyen glicoproteínas, péptidos, además de agua, iones, vitaminas y muchos otros componentes. Habitualmente, estos componentes no se distribuyen de manera uniforme por la membrana. Se pueden identificar áreas polares y no polares. En particular, para las denominadas "balsas", las áreas no polares a menudo pequeñas en una membrana plasmática, se han adjudicado funciones (Brown, D.A., London, E., (2000) J. Biol. Chem. 275:17221-17224).

La composición de las membranas está sujeta a muchos cambios con el tiempo debido a procesos físicos y/o enzimáticos. Las estructuras similares a las membranas también forman una parte amplia del aparato de Golgi y el retículo endoplasmático (ER) y su estructura determina su función.

Se han descrito varios métodos para influir en la interacción ente células nerviosas y para mejorar la función cognitiva.

El documento US 2005/0009779 da a conocer un método para incrementar la fluidez de las membranas y para mejorar de esta manera la función receptora. Se dio a conocer que los ácidos grasos saturados y el colesterol fortalecen la membrana y que la combinación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga junto con ciertos

componentes que mejoran el metabolismo de la metionina puede hacer que las membranas celulares funcionen de mejor manera. Por ejemplo, el documento no dice nada sobre la importancia de la presencia de constituyentes polares diferentes de los fosfolípidos en la membrana y sobre el papel de los constituyentes de los alimentos, tales como el manganeso, el molibdeno, la taurina, la cisteína, el sulfato, el agua y la naturaleza de la fracción de carbohidrato en productos nutricionales adecuados para la mejora de la función de la membrana.

El documento US 2005/0203053 da a conocer que se puede mejorar la función neurológica mediante el aumento de la biosíntesis de fosfolípidos en el cerebro. Esto se consiguió consumiendo una fuente de uridina, una fuente de colina y, de manera opcional, un ácido graso. Se dio a conocer que se mejoraba la transmisión sináptica; se incrementaba el número de neuritas, así como la sensibilidad del receptor de P2Y. En el documento US 2005/0176676 se han divulgado efectos similares para estos componentes de los alimentos.

El documento WO 2004/028529 da a conocer un fosfolípido específico que comprende ácido araquidónico, de manera opcional en combinación con triglicéridos de cadena media o una fuente de ácido docosahexaenoico para mejorar la función cognitiva.

El documento WO 2005/051091 da a conocer una mezcla específica de glicerofosfolípidos en combinación con esfingomielina y/o colesterol, cuya mezcla se parece a la de la leche de mama humana y está presente como un glóbulo graso para la utilización en la fabricación de fórmulas infantiles. Se da a conocer que la mezcla es beneficiosa para el desarrollo de las funciones cognitivas y de la visión del feto, bebés y niños.

Se han propuesto mezclas de lípidos específicos para el tratamiento de enfermedades o la modificación del funcionamiento de un organismo.

En el documento EP 1279400 se da a conocer una emulsión isotónica de lípidos que comprende MCT al 60-95% en peso y aceite de pescado al 5-40% en peso y que no comprende aceites vegetales. Se da a conocer que esta mezcla de lípidos modifica rápidamente las membranas celulares de órganos y tejidos y es útil en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades.

El documento EP 0311091 da a conocer una mezcla de lípidos específicos para uso parenteral, que comprende MCT, ácidos grasos ω -3 y ω -6, una fracción de fosfolípido y vitamina E. Se da a conocer que dicha mezcla de lípidos es útil para pacientes que padecen una intervención quirúrgica, múltiples traumas, quemaduras, infecciones, insuficiencia pulmonar y enfermedades inflamatorias crónicas. El producto tal como se da a conocer no comprende proteínas o péptidos intactos y no es adecuado para la nutrición completa.

El documento EP 0484266 da a conocer productos nutricionales que comprenden DHA y EPA, desde aproximadamente 24 a aproximadamente 82 mg de fosfolípidos por litro de producto y una mezcla de nucleótidos, que se da a conocer que es útil para nutrir a bebés y para el tratamiento dietético de la cirrosis hepática y la diarrea.

El documento EP 1426053 da a conocer la utilización de fosfolípidos, esfingomielina o galactolípido en la preparación de una composición farmacéutica para la utilización parenteral en la inhibición de la adhesión de células tumorales, la inhibición de adhesión de células de metástasis y/o la inhibición del crecimiento de metástasis tumoral. Las formulaciones propuestas no son adecuadas para la nutrición completa mediante la vía entérica. No se proporciona ninguna indicación sobre de qué manera otros constituyentes de los alimentos pueden interferir con la eficacia indicada.

Muchos artículos especulan sobre la utilidad del ácido eicosapentaenoico (EPA) o el ácido docosahexaenoico (DHA) en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Sin embargo, han surgido serias dificultades en la demostración de la eficacia clínica de la administración de estos ácidos grasos ω -3. Predominantemente, en el tratamiento de la artritis, se pudo observar una mejora estadísticamente significativa.

Un objetivo de la presente invención es cambiar la composición de las membranas celulares (particularmente las balsas) en varios tipos de células de manera que es cómodo, en particular mediante la administración de una formulación entérica de sabor agradable.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer ahora una composición nutracéutica o farmacéutica que comprende:

- a) una fracción lipídica que comprende, como mínimo, uno entre ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido eicosapentaenoico (EPA);
- b) una fracción proteica que comprende material proteínico de origen no humano que proporciona, como mínimo, cisteína y/o taurina;
- c) una fracción mineral que comprende, como mínimo, uno entre manganeso y molibdeno, y
- d) un compuesto seleccionado del grupo de nucleobases, nucleósidos y nucleótidos para la utilización en el tratamiento de la demencia.

La presente invención se refiere además a una composición, que se puede utilizar para mejorar la función cognitiva en pacientes ancianos, que presenta un contenido energético de 50-120 kcal, un contenido proteico de 1-10 g, un contenido lipídico de 1-5 g y un contenido de carbohidratos digeribles de 4-20 g, que comprende a) 1000-2000 mg de DHA + DPA + EPA, b) 30- 280 mg de cisteína o taurina, c) 100-1000 mg de fosfolípidos, d) 0,5-3 mg de vitamina B6, e) 50-500 µg de ácido fólico, f) 1-30 µg de vitamina B12, g) 0,07-2 mg de manganeso; y h) 0,07-2 mg de molibdeno.

La presente invención da a conocer además un líquido listo para ingerir que se puede utilizar para pacientes con Alzheimer, que comprende por cada 100 ml

Energía	100 kcal	
Proteína	3,06 g	(caseína, suero de leche 80/20)
Carbohidratos	13,3 g	(maltodextrinas, sacarosa)
Grasas	3,73 g	(aceite de pescado, fosfolípidos)
DHA	0,96 g	
EPA	0,24 g	
Monofosfato de uridina	0,5 g	(sal disódica)
Colina	0,32 g	
Vitamina E	32 mg	alfa-tocoferol
Vitamina C	64 mg	
Selenio	48 µg	
Vitamina B6	0,8 mg	
Ácido fólico	0,32 mg	
Vitamina B12	2,4 µg	
Magnesio	20 mg	
Zinc	1,2 mg	
Manganeso	0,3 mg	
Molibdeno	10 µg	

Dicha composición comprende preferentemente desde aproximadamente 50 a aproximadamente 120 kcal por cada 100 gramos.

En una primera realización, dicha composición comprende además una fracción de nucleótidos, seleccionada del grupo que consiste en ribosa, nucleobases tales como uridina, citidina, adenina, guanina, timidina, sus formas fosforiladas, en particular las formas monofosforiladas, tales como monofosfato de uridina, pero también adenosina y guanosina, nucleótidos y nucleósidos.

Alternativamente, dicha composición comprende además una fracción de carbohidratos digerible, preferentemente una fuente de galactosa y/o ribosa.

Preferentemente, la fracción lipídica es de origen lácteo, de huevos o del endoesperma de semillas de plantas o de alubias y comprende preferentemente glóbulos grasos que presentan un tamaño de 0,001-10 µm.

Las realizaciones específicas de las composiciones se muestran en la descripción detallada y los ejemplos.

También es parte de la presente invención la utilización de dicha composición para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la demencia, tal como la enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 demuestra la mejora significativa de la biosíntesis y el transporte de acetilcolina cuando se administra el producto según la presente invención a una rata a la que se le inyecta AB.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Actualmente se ha descubierto que composiciones alimenticias (también denominadas composiciones nutraceuticas) o composiciones farmacéuticas específicas pueden mejorar el funcionamiento de las células vivas.

Los productos según la presente invención comprenden una fracción lipídica que comprende uno o más entre ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), y además una fracción mineral que comprende manganeso y/o molibdeno y una fracción proteica, proporcionado ésta última equivalentes de cisteína y/o taurina. De manera opcional, también se incluyen de manera beneficiosa una fracción de carbohidratos digeribles y/o una fuente de nucleótidos.

La fracción lipídica proporciona preferentemente más del 30% de la energía que está disponible en los componentes digeribles de la fórmula utilizando como factores de cálculo 9 kcal por gramo de lípido, 4 kcal por gramo de proteína o gramo de carbohidrato digerible y cero kcal para los otros componentes en el producto. Preferentemente, el producto comprende un contenido lipídico del 32-80, más preferentemente 33-60 y aún más preferentemente 36-50 por ciento del contenido total de energía.

La cantidad de fracción lipídica se puede determinar mediante la aplicación de los métodos conocidos en la técnica para medir el contenido de grasa en la matriz alimenticia según sea aplicable. Por ejemplo, el contenido de grasa para alimentos generales se determina mediante la aplicación del método oficial de AOAC® 983.23, mientras que el método de Roese-Gottlieb (AOAC® 932.06) se aplica mejor a productos con una base de leche en polvo (Lehner, R., Estoppey, A., (1954) Mitt. Lebensmitteluntersuchung Hyg. 54:183-185), y, de nuevo, se utilizan otros métodos para medir el contenido lipídico en fórmulas o nutrición clínica de bebés.

La cantidad de componentes individuales se puede determinar mediante la aplicación de métodos diseñados específicamente para medir ese componente específico o mediante el fraccionamiento de la fracción grasa aislada de la extracción de la fracción con cloroformo-metanol tal como se indica en el método 983.23. Cuando dos métodos aceptados difieran de una manera estadísticamente significativa (utilizando $P = 0,05$), se elegirá el método que proporciona el valor más elevado. La fracción lipídica puede incluir triglicéridos, diacil glicéridos, monoacil glicéridos, fosfolípidos, lisolecitinas, glicolípidos, esteroides y otros componentes solubles en lípidos. Para el objetivo de la presente solicitud, la fracción lipídica (y no la fracción de carbohidratos) se define de tal modo que incluye sulfátidos, cerebrósidos, ceramidas, esfingolípidos, esfingomielina, gangliósidos y glicolípidos tales como los globósidos, hematósidos y lactosilceramidas.

Los componentes polares de la composición parecen tener propiedades de separación que podrían interferir con los sistemas de separación que se utilizan en la práctica en la fabricación de fórmulas líquidas homogéneas, que comprenden además las fracciones proteicas, carbohidratos digeribles y minerales en cantidades según la presente invención. Mediante la utilización de fracciones de leche como fuente de estos glicolípidos y glicoproteínas, las formas líquidas de los productos que son adecuadas para la nutrición entérica completa permanecen homogéneas.

La fracción lipídica total comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (que tienen una longitud de cadena de 18 y más y se abrevian como LCP) de la serie de omega 3 (ω -3) y, en particular uno o más entre DHA, EPA y DPA. Estos ácidos grasos pueden estar presentes como triglicéridos, fosfolípidos, esfingolípidos, glicolípidos u otras formas de calidad alimenticia. La cantidad de LCP ω -3 debe ser superior a 400 mg por ración, proporcionando una dosis de 400-3300 mg de estos ácidos grasos por día. La concentración de la suma de DHA, EPA y DPA en la fracción lipídica es 2-50, preferentemente 5-45, más preferentemente 20-40% de la fracción lipídica. La concentración de la suma de EPA, DHA y DPA en un producto líquido es, como mínimo, de 0,2 mg hasta, como máximo, de 15 mg por ml y preferentemente 0,3-12, más preferentemente 0,4-11 mg/ml.

La fracción lipídica comprende una cantidad relativamente baja de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie omega 6 en comparación con la cantidad de otros componentes de la fracción lipídica. La proporción ω -3/ ω -6 estará en el intervalo de 0,3-5, preferentemente 0,4-4, más preferentemente 0,5-2. La cantidad de LCP ω -6 será inferior al 50, preferentemente 5-40, más preferentemente 8-30% en peso de los ácidos grasos en la fórmula.

Preferentemente, también se incluyen ácidos grasos saturados. Entre éstos se incluyen aquellos ácidos grasos que tienen una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de carbono. Preferentemente, estos ácidos grasos incluyen aquellos que tienen 10, 12, 14 y 16 átomos de carbono. La cantidad de ácidos grasos saturados debe ser del 6-60, preferentemente 10-40, más preferentemente 12-36 % en peso de la fase lipídica. En particular, la cantidad de C14:0 + C16:0 debe ser del 6-60, preferentemente 10-40, más preferentemente 12-36% en peso de la fase lipídica. Los triglicéridos de cadena media se pueden originar del denominado aceite MCT o se pueden originar de aceites de coco u otras fuentes adecuadas. La cantidad de MCT debe ser del 1-60, preferentemente 3-40% en peso de la fracción lipídica. Se pueden incluir el ácido mirístico y palmítico como ácidos, sales de los mismos y ésteres con grupos alquilo o grupos acilo como en los glicéridos, o como otras formas adecuadas. Preferentemente, se incluyen como triglicéridos, tales como los que se encuentran en el aceite de nuez de palma o en triglicéridos estructurados con un LCP ω -3 adicional o como diacil o monoacil glicéridos. Son preferentes los monoacil y diacil glicéridos que comprenden los ácidos grasos saturados, ya que parecen proporcionar ventajas tecnológicas, en comparación con las formas de triglicéridos, cuando se incluyen cantidades más elevadas de lípidos.

El ácido oleico (C18:1) está presente preferentemente en la fase lipídica. Debe estar presente en un contenido del 5-40% en peso de los ácidos grasos, preferentemente 6-35, más preferentemente 8-34% en peso. La cantidad en la fórmula líquida estará en el intervalo de 0,1-2, preferentemente 0,15-1,2, más preferentemente 0,2-1,0 g por 100 ml de producto líquido.

Opcionalmente, una parte importante de la fracción lipídica comprenderá lípidos complejos como glicolípidos, tales como esfingolípidos, tales como esfingosinas (por ejemplo, esfingomielina), esfingoglicolípidos ácidos, tales como sulfátidos y gangliósidos, y globósidos. En la fracción lipídica total, la cantidad de materia diferente de los

triglicéridos y los fosfolípidos es preferentemente superior al 0,01% en peso, preferentemente 0,015-1% en peso, más preferentemente 0,020-5% en peso. La cantidad de esfingomielina debe ser superior a 130 micromolar, preferentemente 135-3000, más preferentemente 140-2000 micromolar y la cantidad de esfingoglicolípidos ácidos debe ser superior al 0,003, preferentemente 0,005-0,5, más preferentemente 0,008-0,4% en peso para los mejores resultados. La cantidad de gangliósidos debe ser superior a 7, preferentemente 8-80, más preferentemente 9-40, en particular 9-25 mg/l de producto líquido. Los gangliósidos preferentes son GD3 y GM3.

Estos compuestos se pueden encontrar en fracciones que se pueden aislar de microorganismos, tales como levaduras, bacterias y en hongos, plantas de algas y materia animal, tal como huevos, tejido nervioso, fibroblastos, y leche. Es preferente utilizar ingredientes de calidad alimenticia. En particular, es preferente utilizar fracciones de la leche, tales como extractos que comprenden niveles elevados de glóbulo graso. Éstos se pueden obtener de la fabricación del suero de mantequilla y en particular en el suero que queda después de la fabricación de queso a partir de suero de mantequilla. El suero de la leche comprende una cantidad relativamente elevada de glóbulos grasos pequeños, especialmente cuando se han extraído macroproteínas, tales como B-lactoglobulina. La concentración de pequeños glóbulos grasos se puede incrementar mediante la aplicación de técnicas de filtración en productos desnatados que concentran la capa lipídica en una parte de la membrana y eliminan moléculas, tales como sales y lactosa. Las fracciones que están enriquecidas con esfingoglicolípidos ácidos también se pueden aislar mediante la aplicación de métodos cromatográficos conocidos en la técnica, tales como el intercambio iónico.

Las leches de muchos mamíferos son adecuadas para el aislamiento de los componentes activos, sin embargo, la leche de las yeguas, ovejas, cabras y camellos son particularmente adecuadas. De la forma más preferente es utilizar un extracto lipídico aislado de leche de oveja.

La cantidad de lípidos de la leche de oveja debe ser superior al 5% en peso, preferentemente 8-60% en peso, más preferentemente 10-40% en peso de la fracción lipídica.

Los glicolípidos, como la fuente de proteínas y la fracción de nucleótidos (ver más adelante), también pueden formar parte del carbohidrato u otras fracciones de carbohidrato y/u otros grupos son parte de los glicolípidos. Las cantidades de una fracción en particular que están tan cambiadas contribuyen a la cantidad total de componente que está disponible para causar un efecto en el consumidor. Por ejemplo, las fracciones de huevo, soja, calostro, médula ósea, cerebro, leche y en particular, suero de mantequilla que son ricas en glóbulos grasos, y en particular las membranas de estos glóbulos grasos, son de interés particular para la inclusión en los productos según la presente invención. Éstas se concentran en los glicolípidos del complejo, que también comprenden concentraciones relativamente elevadas de carbohidratos diferentes de la glucosa y la fructosa. Dichas fracciones se pueden aislar mediante la extracción de la grasa de los ingredientes crudos mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante la extracción con hexano o centrifugación. Deben aplicarse métodos adicionales al lípido residual, o fracciones acuosas para aislar la fracción lipídica más polar presente como membranas de glóbulos grasos. Entre los métodos adecuados se incluyen la extracción selectiva de compuestos de peso molecular por debajo de 300, tales como minerales y lactosa o la extracción de proteínas seleccionadas, por ejemplo, utilizando filtración, absorción, cromatografía, técnicas de ósmosis o precipitación.

En particular, los glóbulos grasos de tamaño inferior, en particular los que tienen un diámetro inferior a 4,0 μm , preferentemente inferior a 3,0 μm , más preferentemente 0,001-2,0, de la forma más preferente 0,01-1,8 μm , comprenden los componentes de interés. En las situaciones en las que no se desee la nata para el paciente, por ejemplo, debido a un perfil de ácidos grasos equivocado, es preferente extraer los glóbulos grasos de mayor tamaño.

Por lo tanto, la fracción lipídica de la leche debe comprender preferentemente más del 1%, más preferentemente 1,2-20 y de la forma más preferente 1,3-16% en peso de fosfolípidos. Además, la fracción lipídica debe comprender preferentemente el 0,1-20%, más preferentemente 0,2-10 y de la forma más preferente 0,6-8% en peso de glicoproteínas y glicolípidos, y preferentemente 0,2-10, más preferentemente 0,3-9, de la forma más preferente 0,35-8% en peso de colesterol o ésteres de colesterol. Preferentemente, la fracción lipídica que se aísla de la leche comprende las cantidades incrementadas, como mínimo, de dos entre fosfolípidos, glicoproteínas, glicolípidos y colesterol y más preferentemente todos los componentes en cantidades superiores que en la nata.

La composición lipídica en el producto final comprende preferentemente el 1-80, más preferentemente 2-50, de la forma más preferente 3-40% en peso de la fracción de la leche enriquecida en componentes diferentes de los triglicéridos y, en particular, que comprende un 50% más de glicolípidos y/o glicoproteínas originarias de membranas de glóbulos grasos de la leche más pequeñas en comparación con la cantidad en la fracción lipídica de la materia natural.

Los métodos adecuados para aislar las fracciones que están enriquecidas en glóbulos grasos a partir de productos lácteos se pueden encontrar en el documento US 6.824.809, que se incorpora en el presente documento como referencia. Además, el documento US 6.391.362 da a conocer un modo adecuado de aislar una fracción de glóbulos grasos de la fracción lipídica de la leche o la nata. Sin embargo, es preferente aislar de la misma los glóbulos grasos

de menor tamaño, por ejemplo, aplicando una microfiltración a la segunda fase acuosa. Es preferente no fosforilar los componentes originales del glóbulo graso.

Un método adicionalmente preferente para aislar glóbulos grasos más pequeños adecuados de la leche es microfiltrar la fase acuosa que resulta después de la fabricación de manteca, requesón o queso fresco. En especial la leche de las ovejas, cabras y camellos es una fuente adecuada para aislar las fracciones de glóbulos grasos según la presente invención, aunque los constituyentes de sus glóbulos grasos difieren ampliamente de los del glóbulo graso de leche humana. Las fracciones de glóbulos grasos, que se han aislado según los métodos descritos, parecen estar libres de sustancias que pueden potencialmente interferir, tales como priones, patógenos o virus.

Aunque los glóbulos grasos o fracciones de los mismos, que se originan de los ingredientes, son altamente efectivos, no permanecerán necesariamente intactos durante la preparación o el tiempo de almacenamiento del producto final según la presente invención. La aplicación de una etapa de homogeneización durante el procesamiento, y la inclusión de los ingredientes, que provocan la efectividad del producto final, tales como la fracción proteica u otros componentes lipídicos, interacciona con los glóbulos grasos originales que están presentes en los ingredientes. Por lo tanto, habitualmente, el tamaño de los glóbulos grasos en el producto aumentará y más del 50% de la fracción lipídica se dispondrá como glóbulos grasos más grandes de 2 micras y no en forma de liposoma. Más del 90% de la fracción en volumen de los lípidos estará presente en glóbulos que tienen un diámetro mayor de 0,025 μm .

La fracción lipídica del producto final comprende por 100 ml de producto líquido preferentemente más de 0,56 g de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, más preferentemente 0,57-3,1, de la forma más preferente 0,57-2,8 y en particular 0,57-1,4 gramos.

En las situaciones en las que la concentración en productos semisólidos y sólidos no se menciona explícitamente o no se puede derivar directamente de la dosis diaria indicada por parte diaria, se puede calcular finalmente a partir de las concentraciones indicadas de los principios activos en los productos líquidos corrigiendo al porcentaje en masa seca, asumiendo un contenido de masa seca de 15 g por 100 ml de producto líquido, 35 g por 100 g de producto semisólido y 90 g de masa por 100 g de producto sólido.

En personas desnutridas es ventajoso incluir 0,1-10 g, preferentemente 0,2-5 g de fuentes de colesterol por dosis diaria. Las fuentes de colesterol adecuadas incluyen colesterol, sales y ésteres del mismo. Dichos pacientes desnutridos pueden ser pacientes de hospital, pacientes que padecen de desnutrición de energía proteica y los ancianos. No se incluyen en este grupo aquellas personas desnutridas que aplicaron malas prácticas de alimentación durante periodos de tiempo más largos, lo cual significa en particular que durante varios meses consumieron cantidades relativamente grandes de ácidos grasos trans y ácidos grasos poliinsaturados, en particular de aceites vegetales, que se oxidaron.

La fracción mineral comprende, como mínimo, manganeso o molibdeno, de manera opcional se pueden añadir magnesio y zinc. Preferentemente, se incluyen tanto el manganeso como el molibdeno y más preferentemente también se incluye magnesio en cantidades efectivas.

La inclusión de manganeso en una dieta parece ser importante para mejorar la función de la membrana de las células, en particular la función de la membrana de células nerviosas. Especialmente, aquellas personas que están desnutridas o que presentan un trastorno hereditario o metabólico han conferido capacidad metabólica para producir esfingomielina y/o compuestos relacionados, tales como sulfátidos y ceramidas glicosiladas. Además, durante estos trastornos o durante el crecimiento rápido, las personas experimentan una mayor necesidad de biosíntesis de estos compuestos. Ejemplos de dichas personas son pacientes que padecen de enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, depresión, ME, personas que padecen de lupus eritematoso sistémico (SLE), parálisis causada por daño nervioso o lesión de la médula espinal, pero también bebés y fetos, que están en una fase de crecimiento del tejido neuronal, y las mujeres embarazadas.

La cantidad de manganeso administrado/consumido por día debe ser superior a 7 mg, preferentemente 9-300 mg para una persona que pesa 80 kg. La concentración en un producto líquido se puede calcular, por ejemplo, tomando el volumen diario y calculando la proporción de dosis diaria y volumen diario. Asumiendo un volumen de 2000 ml para, por ejemplo, el suministro de un tubo, se proporciona una concentración de manganeso, como mínimo, de 7/2000 ml = 350 microgramos por 100 ml. También se asume una densidad calórica de 1,0 kcal o 4.2 kilojoule por ml para el suministro de un tubo. La concentración por 100 kcal es por lo tanto un mínimo de 0,35 mg por 100 kcal, preferentemente 0,45-15 mg/100 kcal superior a 0,83, preferentemente 0,107- 3,6 mg/100 kJ.

Para bebés que pesan 3 kg y consumen 400 ml, esta concentración mínima es de 0,065-mg/100 ml. Para las fórmulas para un bebé que tiene una densidad de energía de 0,67 kcal/ml, la concentración será por tanto superior a aproximadamente 0,1 mg por cada 100 kcal.

Se encontró que la inclusión de manganeso tal como se ha mencionado anteriormente tenía un efecto inductor del crecimiento de lactobacillus en los intestinos, y varias de las ventajas asociadas con este efecto son resultado de

este efecto beneficioso, incluyendo una disminución del pH luminal, un menor crecimiento de patógenos en los intestinos y un incremento en la fuerza y/o capacidad de la función inmunológica, medida en términos de velocidad de disminución de infecciones y/o menor diarrea. También se observó una mejor consistencia de las heces, en particular en la frecuencia de aparición del estreñimiento. A pesar de una mayor utilización del manganeso por estas bacterias intestinales, se observó un efecto sistémico en la función celular, especialmente cuando se administraron las concentraciones indicadas.

Se necesita molibdeno adicional para permitir el funcionamiento correcto de los cofactores que parecen ser importantes para la creación de una composición adecuada de las membranas, por ejemplo, su contenido en sulfátidos, y en particular, garantiza un funcionamiento correcto de las células nerviosas. Además, la inclusión de una cantidad adecuada de molibdeno retrasa el encogimiento del cerebro en parte de los ancianos durante el envejecimiento. El molibdeno también es necesario para crear una función de barrera adecuada, por ejemplo, de los intestinos, durante la maduración y el crecimiento o durante la enfermedad inflamatoria intestinal y/o alergia a alimentos.

Una cantidad adecuada de molibdeno significa una cantidad de más de 2 µg por kg de peso corporal por día, en particular 3-40, más preferentemente 3,6-32 µg por kg de peso corporal por día. Esto habitualmente dará lugar a una concentración de 2,0-40 µg/100 kcal [ó 0,48- 9,5 µg/100 kJ], preferentemente 2,6- 30 µg/100kcal [ó 0,62- 7,1 µg/100kJ] para fórmulas para bebés y en 15-400, preferentemente 18-100, más preferentemente 24-40 µg /100 kcal [igual respectivamente a 3,6- 95, preferentemente 4,3- 23,8, más preferentemente 5,7-5,7 microgramos por 100 kJ] para productos para adultos.

La cantidad de magnesio que se consume por día debe ser 400-1000 mg, preferentemente 480-800 mg para una persona que pesa 80 kg. Cuando se diseña una nutrición completa, esto da lugar a una concentración de 7,5-40 mg, preferentemente 9-30 mg por 100 kcal, que es igual a 1,8- 9,5, preferentemente 2,1- 7,1 mg/100 kJ. El magnesio parece ser importante para permitir una biosíntesis de glicolípidos suficiente.

Se puede incluir zinc adicional para diversos objetivos, por ejemplo, a efectos de normalizar la homeóstasis de cobre. Para esto, debe disponerse en una proporción de 8-40, preferentemente 10-30 veces en exceso con respecto al cobre. La normalización de la homeóstasis del cobre es importante para incrementar el grado de saturación de la ceruloplasmina con cobre y para evitar el exceso de oxidación de las fracciones de membrana, incluyendo APP o partes de la misma.

Parece ser importante tener una composición mineral equilibrada. Esto aumenta la eficacia por paciente y también incrementa la aplicabilidad en un grupo más grande de pacientes. El equilibrio en este sentido significa que todos los minerales mencionados anteriormente deben incluirse, aunque las cantidades relativas indicadas también son importantes para crear un equilibrio adecuado.

Las fuentes adecuadas de estos minerales incluyen sus sales con aniones orgánicos o inorgánicos, tales como sulfato, carbonato, bicarbonato, hidróxido, cloruro y citrato. No deben utilizarse óxidos de manganeso y molibdeno, especialmente en fórmulas para bebés. Preferentemente, se utilizan algunas formas de sulfato, de manera que el sulfato proporciona 1-400, preferentemente 2-250, más preferentemente 3-125-mg/100 g de producto. El molibdeno se incluye de manera adecuada como una sal de molibdeno.

Pareció que el efecto del manganeso y el magnesio podía ser antagonizado cuando se incluyeron cantidades elevadas de calcio en el producto o cuando se utilizaron dosis elevada de calcio en la dieta diaria total, por ejemplo, cuando se consumieron suplementos nutricionales junto con el producto según la presente invención. La cantidad de calcio con respecto a manganeso en el producto debe ser por tanto 1-235:1, preferentemente 5-205:1, más preferentemente 10-100:1.

La fracción proteica que se incluye en el producto debe ser digerible en más del 80% en peso y, preferentemente, el 90-100%. La fracción proteica comprende proteínas intactas, péptidos que se pueden obtener mediante la hidrólisis de proteínas intactas y mediante síntesis, derivados de péptidos que comprenden más del 80% en peso de aminoácidos, los propios aminoácidos (naturales), y taurina, así como derivados de dichos aminoácidos y taurina, tales como sales, formas N-aciladas o N-acetiladas, así como ésteres. La betaína, dimetilglicina, sarcosina, material de nucleósido y colina también comprenden nitrógeno, pero no se calcularán como proteína.

Se espera que la proteína proporcione equivalentes de cisteína y/o taurina disponibles. Todas las proteínas que se utilizan habitualmente en la fabricación de alimentos proporcionan cisteína. Si se considera los productos lácteos como una fuente de proteínas, debe tenerse en cuenta que la caseína es una fuente relativamente pobre de cisteína. Por tanto, es ventajoso utilizar, como mínimo, parcialmente, una proteína del suero y, en particular, alfa-lactoalbúmina o proteínas del suero que están enriquecidas en alfa-lactoalbúmina, a efectos de incrementar los niveles de cisteína en el producto. La cantidad de beta lactoglobulina es preferentemente relativamente baja en comparación con la de alfa lactoalbúmina en relación con la proporción observada en leche natural.

5 Cuando se utiliza la leche como fuente de proteínas, es preferente utilizar una fracción proteica, que también es rica en proteínas o péptidos, que tiene un grado elevado de glicosilación, tal como caseína glicomacropéptido (CGMP). Estas proteínas/péptidos se definen como aquellos péptidos en los que más de un 10% de los residuos de aminoácidos se han glicosilado. La cantidad de CGMP en la fracción de la leche que se utiliza para la inclusión en la fracción proteica es preferentemente por encima del 20%, más preferentemente más de 35, de la forma más preferente más del 40% en peso.

10 Preferentemente, la proteína comprende una concentración de histidina de 2,5, preferentemente 3,0-6, más preferentemente 3,3-6 g por cada 100 g de proteína. Esto significa que cuando las proteínas del suero se utilizan de manera sustancial, debe incluirse histidina libre.

15 La cantidad de taurina debe ser superior a 0,1 g, preferentemente 0,2-4, más preferentemente 0,4-3 g por dosis diaria. Habitualmente, esta dosis da lugar a las concentraciones en productos líquidos de más de 5 mg, preferentemente 7-100, más preferentemente 9-60 mg por cada 100 g de producto. Las sales de taurina también son ingredientes adecuados.

20 Además de las fracciones lipídicas, minerales y proteicas descritas anteriormente, las composiciones de la presente invención comprenden preferentemente otras fracciones, tales como una fracción de carbohidratos y/o una fracción de nucleótidos. Además, también es preferente la inclusión de una fracción de vitaminas y/o una fracción donante de metilo.

25 La fracción de carbohidratos comprende una fracción de carbohidratos digerible, que preferentemente incluye una fuente de galactosa y/o ribosa. A efectos de proporcionar suficiente energía en una mezcla de carbohidratos que tiene un índice glicémico bajo, la cantidad de estos azúcares que no son glucosa disponibles y digeribles debe ser inferior a 50, preferentemente 10-40% en peso de la cantidad de glucosa que está disponible para el consumidor. Las fuentes adecuadas de galactosa o ribosa son disacáridos, tales como lactosa o monosacáridos sintéticos de calidad alimenticia. Aunque la ribosa de los nucleótidos contribuye al efecto fisiológico del producto, no se calcula la contribución al contenido total de ribosa en el documento debido a las dosis relativamente bajas de nucleótidos en el producto.

30 La fracción de carbohidratos digerible comprende de manera ventajosa glicosaminas, tales como manosamina y galactosamina o formas N-aciladas de las mismas, por ejemplo, formas N-acetiladas, en una cantidad de 0,1-10, preferentemente 0,2-6% en peso de la fracción de carbohidratos digerible.

35 Parte de los carbohidratos, en particular 2-50% en peso, pueden ser de manera ventajosa ácidos urónicos descritos en la solicitud de patente EP 5103247.2. Parte de los oligosacáridos, que se han descrito en el documento WO 2005/027663, también son efectivos para las utilidades mencionadas más adelante, en particular cuando se utilizan con las fracciones proteica y mineral indicadas.

40 La parte de carbohidratos también comprende preferentemente una fuente de inositol. El mioinositol es la forma preferente, aunque se permite que hasta el 50% se origine de formas fosforiladas, tales como equivalentes de ácido fítico, tales como fitatos. El fosfatidilinositol también parece ser una alternativa adecuada.

45 La cantidad de equivalentes de inositol que debe administrarse a una persona que pesa 80 kg por día es 0-1500, preferentemente 320-1200, más preferentemente 380-1100 y de la forma más preferentemente 420-1000 mg. Cuando se calcula la dosis diaria deseada para bebés que pesan 4 kg esto da lugar a 21 mg.

50 Entre otros ingredientes que se incluyen de manera ventajosa en la fórmula se incluyen una fuente de nucleótidos. Las fuentes de nucleótidos son aquellos ingredientes que después del consumo dan lugar a un aumento en los niveles tisulares de xantina, nucleótidos, nucleósidos y/o nucleobases *in vivo*. Entre los ingredientes adecuados se incluyen las nucleobases, tales como uridina, citidina, adenina, guanina, timidina, sus formas fosforiladas, en particular las formas monofosforiladas, tales como monofosfato de uridina, pero también adenosina y guanosina, nucleósidos y nucleótidos.

55 Aunque se pueden observar efectos beneficiosos mediante la administración de una única fuente de nucleótidos, en particular monofosfato de uridina (UMP), a los componentes de la composición indicada, se pueden obtener efectos aproximadamente igual de buenos, sin riesgo de efectos secundarios no deseados, mediante la utilización de mezclas de nucleótidos, nucleósidos o nucleobases. Dichas mezclas se extraen preferentemente de levadura o tejidos animales.

60 Cuando se utiliza la UMP como fuente, la cantidad por dosis diaria para una persona que pesa 80 kg debe ser 0,08-3 g, preferentemente 0,1-2, más preferentemente 0,15-0,9 g. Las dosis requeridas de los equivalentes en base al peso se pueden calcular a partir de la dosis de UMP considerando las cantidades equimolares de las nucleobases y corrigiendo el peso molecular.

Los derivados de uridina, tales como UDP, que se forman fácilmente a partir de UMP dietético, parecen ser importantes para el transporte de glicoproteínas y glicolípidos en la célula y la disponibilidad de los mismos en el citosol y la membrana plasmática.

5 La fracción de vitaminas, si está presente, debe comprender preferentemente vitamina B6 en forma de calidad alimenticia, que es capaz de incrementar los niveles de fosfato de piridoxal *in vivo* en el hígado y/o el cerebro. Esto significa que la dosis de vitamina B6 por día está limitada a no más de 50 mg y preferentemente no más de 25 mg de vitamina B6 por día para una persona que pesa 80 kg. Las dosis efectivas son 2-50 mg, preferentemente 2,4-40 mg, más preferentemente 8-25 mg de vitamina B6 para dicha persona. La dosis óptima para una persona que tiene
10 un peso corporal diferente se puede calcular tomando la parte proporcional. Por ejemplo, para un bebé que pesa 3 kg, la dosis óptima es 37- 1875 µg. Las formas preferentes de vitamina B6 son piridoxamina, piridoxal, análogos de piridoxal 3-acilado o sales de los mismos tal como se ha descrito en los documentos US 6586414, US 6548519 y US 6339085.

15 La fracción de vitaminas puede comprender además biotina, folato y vitamina B12.

La biotina debe incluirse en una cantidad de más de 1,5 µg por kg de peso corporal por día y preferentemente 4-50, más preferentemente 5-40 por kg de peso corporal por día. Esto habitualmente da lugar a concentraciones de biotina en el producto de más de 6, preferentemente 7-60, más preferentemente 8-40 µg/100 kcal para adultos y
20 superior a 3, preferentemente 4-50, más preferentemente 4,6-30 µg/100 kcal para bebés. Las fuentes adecuadas de biotina son conocidas en la técnica.

Los folatos incluyen ácido fólico, ácido folínico, formas metiladas, meteniladas y formiladas de folatos, sus sales o ésteres, así como sus derivados con uno o más ácido glutámico, y todos en forma reducida u oxidada. Al calcular la
25 cantidad de ácido fólico, esta cantidad debe ser, como mínimo, de 300, preferentemente 420-2000 µg, más preferentemente 520-1500 µg/dosis diaria para un adulto que pesa 80 kg. Para bebés, la cantidad recomendada de folato por kg de peso corporal es algo más elevada que para adultos. Debe ser superior a 10 µg de ácido fólico por kg de peso corporal por día y preferentemente 30-140, más preferentemente 45-120 µg/por kg de peso corporal por día.

30 Una realización preferente de la fórmula comprende vitamina B12. En particular, la vitamina B12 no es cianocobalamina, sino, en cambio, un miembro seleccionado ente hidroxicobalamina o metilcobalamina o una de las tiolacobalaminas dadas a conocer en el documento WO 02/087593 o los extractos dados a conocer en el documento US 6187761.

35 Las otras vitaminas, tales como vitamina A, D, E, K, C, B1, B2, B3 y ácido pantoténico y minerales y elementos traza, tales como Na, K, Ca, Fe, Cu, Se, I, F cumplen con las recomendaciones generales para los requisitos nutricionales, especialmente en fórmulas infantiles.

40 Adicionalmente, se incluye preferentemente un donante de metilo en los productos según la presente invención. Un donante de metilo es capaz de generar, como mínimo, un grupo metilo cuando se absorbe en el cuerpo de un mamífero. Entre los ejemplos de donantes de metilo adecuados se incluyen betaína, colina, serina, dimetilglicina y sarcosina. Es preferente seleccionar betaína o dimetilglicina para resultados efectivos. Las ventajas de incluir donantes de metilo adicionales en el producto son particularmente claras cuando la fuente de proteína comprende
45 más del 20% en peso de proteína de origen vegetal, tal como proteínas de cereales, tales como trigo, avena, arroz, maíz o soja o semillas/tubérculos, tales como guisantes, lupino, patatas o judías. La dosis efectiva en dichos productos es superior a 0,18 mmol por kg de peso corporal por dosis diaria, preferentemente 0,19-2, más preferentemente 0,2-1,2 milimol por kg de peso corporal por día. Cuando, para la normalización, el peso de un cuerpo humano se fija a 70 kg, esto significaría que la colina (o dimetilglicina, ya que tiene aproximadamente el mismo peso molecular) debe estar presente en una composición líquida con más de 1,3 g por cada 2 litros de
50 producto. Un complemento líquido para la utilización por un consumidor adulto en una cantidad de 400 ml por día comprendería 1,3 g por cada 400 ml.

55 La colina resultante de los fosfolípidos no contribuye en el cálculo de esta cantidad de donante de metilo.

La fortificación con uno o más donantes de metilo es especialmente ventajoso si la cantidad de aceptor de metilo permanece baja en el producto en comparación con la cantidad de donante de metilo. En particular, es ventajoso tener un exceso molar de más de 3 veces de donantes de metilo en comparación con la cantidad molar de aceptores de metilo, tales como glicina, fosfatidiletanolamina y poliaminas, tales como espermina y espermidina.

60 Además, las estatinas se pueden incluir de manera ventajosa en aquellos productos que se utilizan por los pacientes que padecen de dislipidemias, y en particular, hipercolesterolemia. La mezcla sería útil para periodos más cortos de 2 semanas en aquellos casos en los que se prevé un descenso rápido de niveles de colesterol en plasma. Los compuestos pueden incrementar la eficacia de las composiciones de la presente invención durante este periodo. Sin embargo, una desventaja a más largo plazo al incluir compuestos, tales como simvastatina, lovastatina,
65

rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina, es su capacidad de inhibir potencialmente la acción de la hidroximetil glutamil-CoA reductasa cuando se administra en cantidades relativamente pequeñas. Por lo tanto, si el producto se consume para periodos más largos conjuntamente con estatinas, el producto debe comprender uno o más del grupo de ubiquinonas, ubiquinoles, menaquinonas, coenzima Q10, dolicol, ésteres de dolicol, éteres de dolicol, poliisoprenoides sintéticos que tienen más de 8 unidades isoprenoides, dichos isoprenoides con uno o más grupos ácidos carboxílico, grupos hidroxilo que tienen retinoides, licopeno y esteroides en cantidades que contrarrestan las desventajas de administrar estatinas. Preferentemente, se incluyen dolicol o sus análogos, en los que los análogos de dolicol son sustancialmente apolares para, como mínimo, el 80% de la molécula. Se permiten sustituir un máximo del quince por ciento, pero preferentemente menos del 10% de los átomos de carbono por grupos polares, tales como grupos hidroxilo, alcoxi, en particular metoxi, carboxilo, sulhidrilo, sulfhidrilo sustituido, amino, amino sustituido, alquilo o acilo.

Se requieren estas inclusiones para mantener la eficacia del producto como un mejorador de la función inmune, por ejemplo, en pacientes de cáncer y, en particular, como producto que disminuye la sensibilidad a la formación de metástasis. En combinación con la terapia con estatinas, los productos parecen ser incluso ventajosos si se utilizan sin la fracción proteica y mineral del producto de la reivindicación 1 bajo la condición de que se incluyen los componentes mencionados anteriormente en una cantidad, como mínimo, de 20 mg de análogos de dolicol, como mínimo, 4 mg de retinoides, como mínimo, 4 mg de ubiquinonas, ubiquinoles, menaquinones o menaquinonas y, como mínimo, 0,02 mg de esteroides por dosis diaria. Los esteroides adecuados son en particular esteroides naturales existentes en organismos mamíferos.

Efectos

Los productos según la presente invención normalizan la función de las membranas de las células nerviosas, especialmente cuando estas membranas se deforman y/o tienen una composición equivocada. Aunque se puede especular sobre la causa de estos defectos, parece que una disfunción de una o más enzimas unidas a membrana, por ejemplo, una mayor regulación por incremento de esfingomielinasa, que disminuye el contenido de esfingomielina y aumenta los niveles de ceramida, es importante para esta patología. Además, la exposición a cantidades elevadas de agentes estresantes, una disposición genética y/o una desnutrición crónica pueden contribuir a un desarrollo más rápido de la función transmitida por los nervios.

Las personas mayores de 50 años de edad son particularmente propensas al desarrollo de dicha condición mediante la combinación de envejecimiento y nutrición no óptima. La prevalencia de cantidades elevadas de células nerviosas que tienen membranas deformadas dará lugar, por ejemplo, a un deterioro de la función cognitiva, conciencia sensorial y a una capacidad insuficiente de controlar el sistema motor (músculos). Las células nerviosas que poseen membranas deformadas empezarán a sintetizar cantidades incrementadas de proteínas AB (Abeta), lo cual induce depósitos de amiloides, formando placas y/u ovillos neurofibrilares. La membrana deformada empezará también a ser un huésped para varios compuestos lipofílicos, tales como varios péptidos que son solubles en esta matriz, tales como los dímeros de A β , en particular AB 42, que puede dar lugar a la liberación de las señales de la apoptosis y la muerte de células nerviosas.

Al final, esto puede conducir al encogimiento del volumen cerebral y, en particular, del volumen de la materia blanca, especialmente en las personas muy mayores. Los síndromes causados por estos efectos se conocen en general como demencia o enfermedad de Alzheimer, aunque se han descrito formas específicas de estas enfermedades.

La neuropatía está causada parcialmente bajo condiciones en las que un organismo y, en particular, el tejido neuronal está expuesto durante un periodo de tiempo más largo a niveles incrementados de equivalentes reductores, en particular de nicotinamida dinucleótido hidrogenado (NADH). Dichos niveles aumentan en, por ejemplo, personas que padecen de resistencia a la insulina, tales como diabéticos, personas que padecen de isquemia (por ejemplo, después de cirugía o después de haberse sometido a otros traumas fisiológicos que suministran flujo sanguíneo a los tejidos) o personas que abusan del etanol.

Se puede discriminar entre neuropatías que tienen lugar de manera centrada (cerebro y médula espinal) y neuropatías periféricas.

La resistencia central a insulina puede dar lugar a patologías, tales como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson. La neuropatía periférica puede transmitir funciones motoras y sensoriales y/o dar lugar a dolores explicados más adelante. Dichas neuropatías también pueden incluir la función neuronal en órganos específicos, tales como el hígado. Sin querer estar unido por una teoría, puede ser importante que las composiciones según la presente invención disminuyan la actividad citosólica de sialidasa e incrementen la velocidad de biosíntesis o constituyentes esenciales de células nerviosas, incluyendo sulfátidos y gangliósidos.

La neuropatía causada por el ataque de anticuerpos también parece disminuir. Sin querer estar unido por una teoría, parece importante que la mejora de la función de las células de tipo Schwann, en particular en cuanto a la reparación de mielina dañada y residuos celulares, contribuye a este efecto, al igual que en la mejora de la

integridad de barrera hematonerviosa y el descenso del estado de activación de células gliales en la médula espinal en dichos tipos de personas enfermas.

La administración de las composiciones según la presente invención parecía mejorar la interacción entre células nerviosas, cuyo efecto tenía consecuencias importantes para muchas reacciones del cuerpo a desencadenantes exteriores. Por ejemplo, se mejoró la notificación y manipulación adecuadas de desencadenantes sensoriales y la definición adecuada de funciones motoras como reacción a estos desencadenantes. La interacción es esencial para el proceso de pensamiento y la conciencia de las emociones, incluyendo sentimientos de miedo y dolor (incluyendo la función umbral).

Además, el funcionamiento correcto de muchos órganos y/o células que están, como mínimo, parcialmente, controlados por el nervio vago o que reaccionan a la liberación local de acetilcolina, por ejemplo, por células epiteliales y macrófagos, depende de la capacidad de las células nerviosas de manipular estas señales de manera correcta. Entre los ejemplos de dichas reacciones se incluyen la actividad del tracto gastrointestinal después de la conciencia sensorial de los componentes de las comidas y la actividad del corazón en descanso (arritmias) y durante el ejercicio. Otro ejemplo es la actividad del sistema inmune, en particular las células inmunes que circulan por la sangre, en la linfa y, en particular, en las células epiteliales de pulmón y el tracto gastrointestinal. Estas células incluyen la actividad de células que producen mucosidad (células de Goblet) y el glicocáliz, las células presentadoras de antígenos, células de Paneth y parches de Peyer, y linfocitos localmente presentes en la lámina propia, que están todas fuertemente influidas por su composición y función de la membrana.

La mejora del funcionamiento del sistema nervioso central, incluyendo el sistema nervioso autónomo y el hipotálamo, incluye el funcionamiento de la materia blanca y da lugar a mejor capacidad de pensamiento, sentimientos emocionales, habilidades de comunicación y función de la memoria aumentados.

Los presentes inventores reivindican que aparte de la liberación de neurotransmisores y función receptora (de manera destacada los receptores de proteína G), también se mejora la composición de las membranas de las células nerviosas y, en particular, su contenido de componentes de tipo lípido polar, tales como sulfátidos, ceramidas, esfingolípidos, glicoproteínas y glicolípidos en relación con la masa total de la membrana y/o en relación con la cantidad de componentes no polares. Algunos ejemplos de compuestos no polares son el colesterol y péptidos diméricos, en particular la cantidad de péptidos no polares homodiméricos de proteínas de membrana más grandes, tales como la proteína precursora de amiloide, más en particular, la forma dimérica del fragmento AB-42. De esta manera, están dirigidos a cambiar el tamaño y la composición de las balsas de las membranas y a mantener el funcionamiento correcto de las partes activas de las balsas. De esta manera, no sólo cambia la función de los receptores (que puede ser debida a una modificación de la afinidad de las moléculas ligando por los receptores y un incremento del poder discriminador, o un cambio en la actividad intrínseca de los ligandos, por ejemplo, influyendo en los mensajes secundarios, tales como el mecanismo del IP3); sino también cambia la actividad de las glicoproteínas y las enzimas unidas a membrana. De esta manera, se consiguen cambios significativos en actividades metabólicas y fisiológicas de las células vivas. Esto se aplica, en particular, al funcionamiento de células nerviosas, células inmunes, células de la médula ósea, células madre y células sanguíneas, tales como eritrocitos. Los presentes inventores observaron que la biosíntesis y transporte de acetilcolina se mejoran mediante la administración de la composición según la presente invención. Se mejoró la función de la acetilcolin transferasa (ChAT) unida a membrana, así como su transporte sobre la membrana de la vesícula en el espacio sináptico. La liberación de acetilcolina es una parte esencial de la función cerebral, la cual incluye la función cognitiva y también la actividad del sistema nervioso parasimpático, en particular el nervio vago. Esta parte del sistema nervioso regula el comportamiento gastrointestinal y, por ejemplo, el ritmo cardiaco.

En pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson, en particular de la enfermedad de Parkinson (PD) idiopática, las composiciones según la presente invención disminuyen la velocidad de deterioro de las células de la sustancia negra. En particular, la cantidad de placas de amiloide, así como la cantidad de alfa-sinucleína y cuerpos de Lewy en el cerebro disminuirán en pacientes con PD, pero también en pacientes que padecen de formas específicas de demencia, por ejemplo, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia sistémica múltiple (MSA) y esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Dicha precipitación de cantidades en exceso de proteínas en el cerebro, en particular en neuronas y células gliales, tales como la aparición de expansiones de poliglutamato durante la enfermedad Huntington y proteína tau en varias formas de demencia, parálisis y degeneración corticobasal, se puede contrarrestar de manera práctica mediante la intervención con las composiciones según la presente invención. El cambio de las membranas intracelulares, por ejemplo, las del aparato de golgi y/o el retículo endoplasmático, y una consecuente modificación diferente de las proteínas también juegan un papel en el establecimiento de este efecto.

Cuando se utiliza en la administración a pacientes que padecen de resistencia a insulina, y a bebés o niños, es importante incluir componentes que incrementan la sensibilidad a la insulina, tales como una fracción proteica que comprende todos los aminoácidos esenciales y que tiene una proporción de aspartato con respecto a glutamato relativamente elevada, en particular por encima de 0,42, preferentemente 0,44-0,8, más preferentemente 0,45-0,6 o una fracción de vitaminas, que comprende, como mínimo, equivalentes de riboflavina, vitamina B6 y/o biotina o

preferentemente las tres vitaminas. Entre los ejemplos de dichas fracciones proteicas se incluyen alfa-lactoalbúmina o mezclas de proteínas a las que se ha añadido ácido aspártico.

En el caso de que la composición se administre a sujetos que padecen de diabetes, es adicionalmente ventajoso administrar la composición como adyuvante para la metformina y para evitar la administración simultánea con fármacos, que son conocidos por disminuir la sensibilidad a la insulina. Para sujetos que padecen de resistencia a insulina, se prefiere adicionalmente incluir una fibra o un material similar a una fibra que comprende almidón resistente en más de un 20% en peso de la mezcla de fibras en la composición. Además, para los diabéticos y sujetos obesos, es ventajosa la inclusión de un material similar a una fibra, tal como almidón lentamente digerible, galacto oligosacáridos, celulosa o fructo oligofruktosa/oligofruktosa, para estos grupos es aconsejable un contenido de aproximadamente el 30% en peso o más de almidón.

Los componentes activos en las composiciones según la presente invención regulan además la maduración del ojo y el cerebro durante el desarrollo del feto. Por lo tanto, las composiciones según la presente invención son útiles para la administración a mujeres embarazadas para permitir el desarrollo de buenas funciones visuales y del cerebro en bebés, incluyendo las capacidades cognitivas y mentales.

La comunicación mejorada entre células nerviosas parece ser importante para combatir las convulsiones epilépticas y reducir la frecuencia y la intensidad de la esquizofrenia, en el descenso de la tasa de ataques en sujetos que padecen del síndrome de Gilles de la Tourette, en la reducción de ADHD y el comportamiento autístico y en la mejora del comportamiento del sueño.

Para combatir situaciones agudas en estos trastornos, las composiciones según la presente invención deben incluirse en una dieta cetogénica. En particular, el valor calórico del producto nutricional según la presente invención debe ser superior al 40% del valor calórico de las fracciones proteica, lipídica y de carbohidrato digerible en el producto. Preferentemente, esta cantidad es superior a 46, más preferentemente superior al 50%. En dichos productos cetogénicos, la fracción lipídica debe cumplir los criterios mencionados anteriormente. La cantidad de ácidos grasos poliinsaturados ω -6 de cadena larga debe ser relativamente baja y la cantidad de ácidos grasos saturados relativamente elevada.

Las composiciones se pueden utilizar ventajosamente en combinación con varios tipos de fármacos para los objetivos mencionados anteriormente. La utilización del producto en combinación con moléculas grandes planas, tales como estatinas, se ha dado a conocer anteriormente, en particular en relación con el tratamiento del deterioro cognitivo en ancianos que padecen dislipidemia. Habitualmente, una parte relativamente grande de estos pacientes tienen una cantidad relativamente grande de placas y ovllos.

Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar de manera ventajosa en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa, cuando están dirigidas a la mejora del deterioro cognitivo, en particular cuando los fármacos se utilizan durante periodos más cortos que un mes y cuando la dosis de los inhibidores en este periodo es inferior a 10 mg, preferentemente inferior a 2 mg por día para un adulto.

Los productos según la presente invención se utilizan de manera ventajosa en combinación con una terapia de vacuna de formación de amiloides o como adyuvante a la misma. El rápido descenso en la cantidad de amiloide en el cerebro está apoyado por la biosíntesis de mejores membranas que, de este modo, evita los efectos perjudiciales del amiloide en exceso residual.

Habitualmente, se requieren, como mínimo, varios días antes de que la efectividad de las composiciones se manifieste por sí misma. Los resultados óptimos se obtienen aplicando regímenes de administración en humanos, los cuales consiguen una utilización diaria del producto durante más de 1 semana, en particular más de 2 semanas. El protocolo de administración puede incluir una fase de carga en la que durante la primera semana se administran 2 ó 3 dosis diarias. Por consiguiente, las dosis diarias que se han dado a conocer en este documento deben aplicarse para los resultados óptimos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Introducción

En los pacientes con Alzheimer una de las características distintivas es la presencia de placas de beta-amiloide (AB). La formación de AB provoca una reducción en la capacidad de producción de acetilcolina, un neurotransmisor implicado en los procesos de aprendizaje y memoria. La reducción en los niveles de acetilcolina da lugar a la pérdida de memoria [Isacson, 2002 #766]. La inyección de ratas con una solución que contiene A β da lugar a problemas similares en el aprendizaje y la memoria [Nakamura, 2001 #621]. Este modelo está bien aceptado para probar los efectos de los compuestos beneficiosos sobre la pérdida de memoria inducida por AB. Este experimento se dirige a

los efectos de la infusión con A β sobre células productoras de acetilcolina y el transportador de acetilcolina. Además, se utiliza una composición dietética para evitar estos efectos.

Diseño experimental

5 Cuatro grupos de ratas recibieron una infusión en el ventrículo lateral con beta-amiloide o una solución salina. Cinco semanas antes de las infusiones, se les administró a las ratas una de dos dietas, A o B. Los cuatro grupos se resumen en la tabla 1. La tabla indica la composición dietética de las dos dietas. La dieta A sirve como control. La
10 dieta B está enriquecida en DHA, EPA y fosfolípidos para mejorar la calidad de las membranas. Además, está enriquecida en UMP y colina para estimular la síntesis de membranas. Y está enriquecida en vitaminas B y ácido fólico para disminuir los niveles de homocisteína.

Tabla 1: Grupo de ratas que difieren en las soluciones de infusión y la dieta

Grupo	Infusión	Dieta
1	Falsa	A
2	Abeta	A
3	Falsa	B
4	Abeta	B

Discusión y conclusión

5 Las infusiones en el ventrículo lateral de AB inducen una reducción en la producción de acetilcolina y en la capacidad de transporte de acetilcolina. Estos efectos disminuyeron completamente mediante el suministro de una dieta enriquecida en ácidos grasos omega-3, fosfolípidos, vitaminas B y UMP/colina.

Ejemplo 2

10 Producto líquido listo para la utilización para mejorar la función cognitiva en personas con una edad por encima de 50 años por cada 100 ml:

Energía 50-120 kcal; proteínas 1-10 g; lípidos 1-5 g; carbohidratos digeribles 4-20 g, y que comprende

- 15 a- DHA + DPA + EPA = 1000-2000 mg
- b- 30-280 mg de cisteína o taurina
- c- 100-1000 mg de fosfolípidos
- d- 0,5-3 mg de vitamina B6
- e- 50-500 µg de ácido fólico
- 20 f- 1-30 µg de vitamina B12
- g- 0,07-2 mg de manganeso
- h- 0,07-2 mg de molibdeno

Ejemplo 3

25 Líquido listo para beber para pacientes de Alzheimer que comprende por cada 100 ml

Energía	100 kcal	
Proteína	3,06 g	(caseína, suero 80/20)
Carbohidratos	13,3 g	(maltodextrinas, sacarosa)
Grasas	3,73 g	(aceite de pescado, fosfolípidos)
	que comprende 0,96 g de DHA y 0,24 g de EPA	
Monofosfato de uridina	0,5 g	(sal disódica)
Colina	0,32 g	
Vitamina E	32 mg de alfa-tocoferol	
Vitamina C	64 mg	
Selenio	48 µg	
Vitamina B6	0,8 mg	
Ácido fólico	0,32 mg	
Vitamina B12	2,4 µg	
Magnesio	20 mg	
Zinc	1,2 mg	
Manganeso	0,3 mg	
Molibdeno	10 µg	

30 También se incluyen 0,12 g de NA, 0,15 g de K, 0,12 g de Cl, 80 mg de Ca, 70 mg de P, 1,6 mg de Fe, 13,3 µg de I, 0,18 mg de Cu, 6,7 µg de Cr, 0,1 mg de F, 0,16 mg de vitamina A, 0,15 mg de B1, 0,16 mg B2, 1,8 mg de B3, 0,53 mg de B5, 0,7 µg de D, 4,0 µg de biotina y 5,3 µg de vitamina K.

Ejemplo 4

35 Producto líquido listo para la utilización para pacientes diabéticos que padecen de neuropatía que comprende por cada 100 ml

ES 2 366 034 T3

Proteína	4,75 g (proteína de guisante, suero de mantequilla)		
Lípidos	3,78 g (fracción grasa de leche de oveja que comprende el 20% de glóbulos grasos de pequeño tamaño 0,4 g, lípidos de huevos 1 g, aceites vegetales 1,98 g y 0,4 g de aceites marinos)		
Carbohidratos	11,75 g		
	Galactosa	1,5	
	Palatinosa	3,0	
	Almidón lentamente digerible	1,0	
	Fructosa	0,2	
	Maltodextrinas	3	
	Glucosa	2	
	Isomalto oligosacáridos		1,05
Fibras	2,0 g		
	Galacto oligosacáridos	1,0	
	Almidón resistente	0,6	
	Celulosa	0,1	
	Fructo oligofructosa/oligofructosa		0,3 g
Levadura de panadero	0,3 g		

Vitaminas, minerales según el ejemplo 2

Ejemplo 5

5

Producto para mujeres embarazadas

Proteína	3,06 g (caseína, suero 80/20)
Carbohidratos	13,3 g (maltodextrinas, sacarosa)
Grasas	3,73 g(aceite de pescado, fracción rica en glicolípidos de leche de oveja) que comprende 0,96 g de DHA y 0,24 g de EPA
Monofosfato de uridina	0,5 g (sal disódica)
Dimetil glicina	0,6 g
Vitamina E	12 mg de alfa tocoferol
Vitamina C	24 mg
Selenio	38 µg
Vitamina B6	0,8 mg
Ácido fólico	0,32 mg
Vitamina B12	4,4 µg
Magnesio	30 mg
Zinc	1,5 mg
Manganeso	0,3 mg
Molibdeno	20 µg

10 También se incluyen 0,12 g de Na, 0,15 g de K, 0,12 g de Cl, 80 mg de Ca, 70 mg de P, 1,6 mg de Fe, 13,3 µg de I, 0,18 mg de Cu, 6,7 µg de Cr, 0,1 mg de F, 0,16 mg de vitamina A, 0,15 mg de B1, 0,16 mg de B2, 1,8 mg de B3, 0,53 mg de B5, 0,7 µg de D, 4,0 µg de biotina y 5,3 µg de vitamina K. Dimetil glicin galactosa

REIVINDICACIONES

1. Composición nutracéutica o farmacéutica que comprende

- 5 a) una fracción lipídica que comprende, como mínimo, uno entre ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido eicosapentaenoico (EPA);
 b) una fracción proteica que comprende material proteínico de origen no humano que proporciona, como mínimo, cisteína y/o taurina;
 c) un fracción mineral que comprende, como mínimo, uno entre manganeso y molibdeno; y
 d) un compuesto seleccionado del grupo de nucleobases, nucleósidos y nucleótidos.

10 para la utilización en el tratamiento de la demencia.

2. Composición para la utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición comprende de 50 a 120 kcal por cada 100 gramos.

15 3. Composición para la utilización, según la reivindicación 1 ó 2, en la que el compuesto seleccionado del grupo de nucleobases, nucleósidos y nucleótidos se selecciona entre uridina y uridina fosforilada.

20 4. Composición para la utilización, según la reivindicación 3, en la que el compuesto seleccionado del grupo de nucleobases, nucleósidos y formas fosforiladas de los mismos es monofosfato de uridina.

5. Composición para la utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición comprende además una fracción de carbohidrato digerible.

25 6. Composición para la utilización, según la reivindicación 5, en la que la fracción de carbohidrato digerible comprende una fuente de galactosa y/o ribosa.

30 7. Composición para la utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la fracción lipídica es de origen lácteo, de huevos o del endoesperma de semillas de plantas o alubias.

8. Composición para la utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que la fracción lipídica comprende glóbulos grasos que tienen un tamaño de 0,001-10 μm .

35 9. Composición para la utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende por cada 100 g:

- 40 a) 1000 a 2000 mg de DHA + DPA + EPA;
 b) 30-80 mg de cisteína + taurina
 c) 0,3-2 mg de manganeso + molibdeno

10. Composición para la utilización, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la demencia es la enfermedad de Alzheimer.

45 11. Composición nutracéutica o farmacéutica que tiene un contenido de energía de 50-120 kcal, un contenido de proteína de 1-10 g, un contenido de lípidos de 1-5 g, y un contenido de carbohidratos digeribles de 4-20 g, que comprende

- 50 a) 1000-2000 mg de DHA + DPA + EPA
 b) 30-280 mg de cisteína o taurina
 c) 100-1000 mg de fosfolípidos
 d) 0,5-3 mg de vitamina B6
 e) 50-500 μg de ácido fólico
 f) 1-30 μg de vitamina B12
 g) 0,07-2 mg de manganeso; y
 55 h) 0,07-2 mg de molibdeno

12. Líquido nutracéutico o farmacéutico listo para ingerir que comprende por cada 100 ml

Energía	100 kcal	
Proteína	3,06 g	(caseína, suero 80/20)
Carbohidratos	13,3 g	(maltodextrinas, sacarosa)
Grasas	3,73 g	(aceite de pescado, fosfolípidos)
DHA	0,96 g	
EPA	0,24 g	
Monofosfato de uridina	0,5 g	(sal disódica)
Colina	0,32 g	
Vitamina E	32 mg	alfa-tocoferol
Vitamina C	64 mg	
Selenio	48 µg	
Vitamina B6	0,8 mg	
Ácido fólico	0,32 mg	
Vitamina B12	2,4 µg	
Magnesio	20 mg	
Zinc	1,2 mg	
Manganeso	0,3 mg	
Molibdeno	10 µg	

13. Composición para la utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 10, para mejorar la función de la memoria en un mamífero.

Fig. 1

