

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 176**

51 Int. Cl.:

**A23L 1/29** (2006.01)

**A23L 1/30** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08766833 .1**

96 Fecha de presentación: **20.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2162019**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2010**

54 Título: **Composición lipídica para mejora de la función cerebral**

30 Prioridad:  
**26.06.2007 WO PCT/NL2007/050306**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.04.2012**

73 Titular/es:  
**N.V. NUTRICIA  
EERSTE STATIONSSTRAAT 186  
2712 HM ZOETERMEER, NL**

72 Inventor/es:  
**HAGEMAN, Robert Johan Joseph;  
VAN DER BEEK, Eline Marleen;  
GROENENDIJK, Martine y  
KAMPHUIS, Patrick Joseph Gerardus Hendrikus**

74 Agente/Representante:  
**Tomas Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 378 176 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 lipídica para mejora de la función cerebral

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a mezclas de lípidos que comprenden ácidos grasos seleccionados, y su uso en la producción de productos farmacéuticos o nutricionales para mejora de la función cerebral en un mamífero, en particular, en los ancianos.

10

Antecedentes

[0002] El sistema nervioso, en particular el cerebro, juega un papel esencial en la vida de un mamífero.

15

Por ejemplo, funciones cognitivas, emocionales, sociales, sensoriales, motrices y reguladoras se determinan principalmente por el cerebro.

En la sociedad occidental más y más enfermedades, trastornos y problemas con un funcionamiento apropiado del cerebro se están volviendo reconocidos.

20

Gente joven experimenta cada vez más daños en el cerebro, por ejemplo, debido a intoxicaciones como abuso de alcohol o drogas, debido a traumas como daño cerebral traumático (TBI), por ejemplo, como resultado de accidentes deportivos, accidentes laborales, accidentes automovilísticos y similares, o desnutrición sistemática.

También durante el envejecimiento, varios cambios deletéreos ocurren en el sistema nervioso y, en particular, en el cerebro.

25

Mal funcionamiento del cerebro es, por lo tanto, especialmente un problema en los ancianos y, más en particular, en los ancianos desnutrido o frágiles.

En este grupo, varias enfermedades y trastornos que se asocian a o encuentran su causa en un sistema nervioso de mal funcionamiento se observan por lo tanto con relativa frecuencia.

Ejemplos son diferentes formas de demencia, como demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy; enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson; trastornos del humor, como varias formas de la depresión, pero también otras enfermedades o trastornos como comportamiento anormal, por ejemplo, durante la vida diaria, retiro de eventos sociales e indecisión.

30

[0003] Muchas mezclas de lípidos se han usado en la producción de alimentos para mejorar la función cerebral.

Por ejemplo, la WO 2006/118665 divulga un método de agregación de proteína reductora en el cerebro de un mamífero mediante el aumento de niveles endógenos de cetona.

35

Esto se puede conseguir por administración de ácidos grasos de cadena media (MCT) y una baja cantidad de carbohidratos digeribles.

La WO 2007/001883 divulga el uso de MCT y carnitina para mejorar la función mitocondrial.

La US 6,835,750 divulga el uso de MCT en una dosis de 0,5-10 g/kg de masa corporal al día para tratar la enfermedad del Alzheimer.

40

No obstante, es generalmente conocido que administración de altas dosis de MCT puede suponer incomodidad gastrointestinal.

Además, administración de MCT produce un efecto de saciedad que puede reducir la cantidad que se consume de comidas posteriores.

45

Esto es frecuentemente indeseable en personas enfermas o en los ancianos. También el carácter cetogénico de MCT se reduce con el tiempo, que ordenaría el consumo de cantidades crecientes de MCT para obtener el mismo efecto cetogénico.

Además, consumo de MCT puede suponer aumento de los niveles del plasma de, por ejemplo, triglicéridos, que es indeseable en personas en riesgo de desarrollar trastornos cerebrovasculares o cardiovasculares, como los ancianos y en personas obesas.

50

La EP 1282365 divulga el uso de una mezcla que comprende ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga ( $\omega$ -3 del LCPUFA) y fosfolípidos conjuntamente con vitaminas B específicas para tratar enfermedades vasculares y demencia.

La JP 10136937 divulga un alimento nutritivo total comprendiendo ácido docosahexanoico, ácido eicosapentanoico y ácido linoleico para la activación de la función de células encefálicas.

55

[0004] Mezclas de lípidos también se han propuesto para el tratamiento de trastornos, aparte de para el soporte de la función cerebral.

La US 5,886,037 divulga el uso de una mezcla de lípidos que comprende 55-95 % en peso de MCT, 5-25 % en peso de  $\omega$ -3 PCL y 0-3 % en peso de otros ácidos grasos para tratamiento de dislipidemias.

60

La EP 1216041 divulga el uso de una alta cantidad (35-70 % en.) de una mezcla de lípidos con 25-70 % en peso de MCT y  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 = 2-7: 1 en la producción de un producto alimenticio para el tratamiento de sepsis o impacto inflamatorio.

La WO 2003/013276 divulga el uso de 30-70 % en. de una mezcla de lípidos que es rica en ácido oleico (50-70 % en peso) y cantidades específicas de ácidos grasos  $\omega$ -6 y 1-10 % en peso de ácidos grasos  $\omega$ -3 para aumentar niveles de lípidos intramiocelulares en células musculares, que se reivindica para ser provechoso para atletas de resistencia.

65

Por otro lado, también una mezcla con 40-65 % en peso de MCT y MUFA = 0-30 % en peso y 20-50 % en peso de LC ácidos saturados grasos se describen para la disminución de la acumulación de lípidos intramiocelulares en un individuo.

5 La EP 0175468 divulga el uso de una mezcla de ácido docosahexanoico, ácido eicosapentaenoico y ácido gamma-linolénico (un ácido graso  $\omega$ -6) para el tratamiento contra el cáncer.

La US 2004/0001817 divulga un suplemento nutricional anti-envejecimiento y la JP 6237734 divulga una composición alimenticia para la enfermedad de Alzheimer.

10 [0005] Por lo tanto hay una necesidad de composiciones nutricionales o farmacéuticas que se adecúan para uso enteral para un paciente en la necesidad de un soporte a la función cerebral, que no tiene las desventajas de composiciones de la técnica anterior, que demuestra un efecto rápido y que es conveniente para uso y sabroso.

15 [0006] Los inventores ahora han descubierto que el uso de una fracción lipídica, en una formulación específica del producto y opcionalmente en combinación con una fracción de proteína, y/o otros componentes proporciona estas ventajas sobre las soluciones de la técnica anterior para la ayuda de la función del cerebro, en particular, en los ancianos.

#### Descripción de la invención

20 [0007] La invención se refiere a una fracción lipídica comprendiendo ácido hexanoico y/o ácido octanoico, al menos 0,4 g de ácido eicosapentanoico y más de 0,4 g de ácido  $\alpha$ -linolénico por 100 g de ácidos grasos de la fracción lipídica para el soporte de la función cerebral, donde la cantidad de peso de la suma de ácidos grasos lineales con 6, 7 u 8 átomos de carbono a la cantidad de peso de la suma de ácidos grasos con 9 o 10 átomos de carbono es más de 2,5.

25 [0008] La fracción lipídica se puede utilizar para producir un farmacéutico o nutricional. Tal producto es conveniente para administración enteral a un paciente en la necesidad de soporte de su función cerebral.

Preferiblemente, el producto comprende algunos antígenos, como proteínas o péptidos y similares, que hacen el producto inadecuado para administración parenteral.

30 Por lo tanto, la invención se refiere en particular a un producto farmacéutico o nutricional comprendiendo la fracción lipídica según la invención. El producto se puede usar como un suplemento y puede tener una forma líquida, sólida o semi-líquida.

[0009] Las formas líquidas del producto como se reivindican se pueden fabricar con viscosidad baja, que las hace adecuadas para administración por tubo a un paciente.

35 La viscosidad de la forma líquida es por lo tanto baja, preferiblemente menos de 40, más preferiblemente de 6-30 mPa.s a 20 °C, medida a una velocidad de cizallamiento de 100 sec<sup>-1</sup>.

Por lo tanto, la invención se refiere en particular al uso de una composición comprendiendo la fracción lipídica según la invención, donde la viscosidad es inferior a 40 mPa.s, más preferiblemente entre 6 y 30 mPa.s a 20 °C, medida a una velocidad de cizallamiento de 100 sec<sup>-1</sup>.

40 [0010] Preferiblemente, el producto líquido comprende una fracción de proteína, una fracción lipídica y una fracción de carbohidrato, al igual que vitaminas y minerales u oligoelementos para proporcionar soporte completo de la función cerebral en pacientes con estado nutricional variable.

45 Es importante que a pesar de la inclusión de todos estos ingredientes, el valor osmótico permanezca por debajo de 500, más preferiblemente de 200-470 mOsm por kg de producto en el producto, para aumentar adaptabilidad y aumentar soporte del cerebro en pacientes ancianos especialmente.

Incomodidad gastrointestinal se evita con esta medida.

Estos valores de osmolalidad se aplican también a productos con un pH entre 3,8 y 7 y que son aromatizados.

50 Las últimas propiedades son importantes para obtener palatabilidad superior del producto y una adaptabilidad excelente con protocolos de administración recomendados a más largo plazo.

Por lo tanto, la invención se refiere en particular al uso de una composición comprendiendo la fracción lipídica según la invención, donde el valor osmótico es inferior a 500 mOsm, más preferiblemente entre 200 y 470 mOsm por kg de producto.

55 [0011] Los productos listos para consumir que tienen un nivel lipídico de sobre 45 % en., preferiblemente más de 55 % en., de forma más preferida más de 60 % en., hasta, por ejemplo, 75 % en., preferiblemente tendrán un contenido de masa seca más alto por dosis unitaria que productos convencionales.

Buena adaptabilidad con protocolos de prescripción se puede obtener cuando tales productos tienen un contenido de masa seca superior a 32 g por 100 g, preferiblemente 35-96 g por 100 g, más preferiblemente 40-95 g por 100 g, especialmente 45-80 g por 100 g de preparado para usar el producto.

60 Ejemplos son helado, pudines y barras, que se conocen en la técnica.

[0012] Los productos, en particular productos líquidos tendrán una densidad de energía superior a 0,9 kcal/ml, preferiblemente 1-7 kcal/ml (4,2-29,4 kJ/ml), y más preferiblemente 2,4-6,5 kcal/ml (10.1-27.3 kJ/ml).

Por lo tanto, la invención además se refiere al uso de una composición comprendiendo la fracción lipídica según la invención, con una densidad de energía superior a 0,9 kcal/ml, preferiblemente 1-7 kcal/ml (4,2-29,4 kJ/ml), y más preferiblemente 2,4-6,5 kcal/ml (10.1-27.3 kJ/ml).

- 5 [0013] La fracción lipídica como se describe abajo con detalle ha sido desarrollada para soportar completamente la función cerebral.  
Estado nutricional de células neuronales, en particular de neuronas, astrocitos y células gliales se mejora contra las mezclas de lípidos de la técnica anterior.  
Este estado puede, por ejemplo, monitorearse por medición de atrofia de las células cerebrales, para, por ejemplo, aplicación de métodos MRI (formación de imágenes por resonancia magnética) como se conocen en la técnica, o determinación de propiedades bioquímicas o fisiológicas del cerebro, por ejemplo, por aplicación de PET (tomografía de emisión de positrón), análisis de composición de líquido cefalorraquídeo o tomografía por emisión de fotones individuales (SPECT).
- 10
- 15 [0014] La fracción lipídica comprende al menos 0,4, preferiblemente 1-12 por ciento en peso (% p) de ácido  $\alpha$ -linolénico (aLA), y preferiblemente al menos 0,4, preferiblemente 1-20 % en peso (EPA) de ácido eicosapentanoico basado en la suma de ácidos grasos en esa fracción.  
Fuentes adecuadas para aumentar la cantidad de aLA incluyen aceite de canola y aceite de semilla de lino.
- 20 [0015] La fracción lipídica preferiblemente comprende ácido docosahexaenoico (DHA) en una cantidad de al menos 0,5, preferiblemente 1- 35, más preferiblemente 5-30 % en peso de la suma de ácidos grasos en esa fracción y donde la proporción de peso de DHA para EPA está preferiblemente en el intervalo 0,2-7, más preferiblemente 0,8-4.  
La inclusión de estas cantidades de DHA en la mezcla de lípidos mejorará el estado nutricional de las células cerebrales.
- 25 [0016] La fracción lipídica comprende preferiblemente más de 15 g de DHA, preferiblemente más de 3 g de EPA y preferiblemente más de 1 g de ácido linolénico y preferiblemente más de 3 g, preferiblemente 4-20 g de ácido hexanoico y preferiblemente más de 4 g, preferiblemente 5-20 g de ácido octanoico, por 100 g de todos los ácidos grasos.  
La inclusión de todos estos ácidos grasos en estas cantidades no solo mejora el estado nutricional, sino que también puede influir en las otras propiedades de las células cerebrales, de manera que un soporte neto de la función cerebral se puede observar.
- 30 [0017] La cantidad de peso de ácido  $\alpha$ -linolénico es preferiblemente 0,3-1 veces la cantidad de peso de ácido linoleico en la fracción lipídica.  
Se pensó por los inventores que la cantidad relativamente alta de ácido  $\alpha$ -linolénico en comparación con ácido linoleico no se debe a un efecto directo en las células cerebrales, sino, en cambio, trabaja indirectamente, a pesar de la naturaleza temprana del efecto que se observa.
- 35 [0018] La fracción lipídica preferiblemente comprende 10-60, más preferiblemente 25-45, de forma más preferida 28-40 g de triglicéridos de cadena media (MCT) por 100 g de la fracción lipídica en el producto (o las mismas cantidades de los ácidos grasos de cadena media en 100 g de todos los ácidos grasos).  
Después de los regímenes de dosificación para el producto, esto provoca una dosis inferior a 0,5 g de MCT por kg peso corporal al día para prevenir incomodidad gastrointestinal.
- 40 [0019] Los ácidos grasos de cadena media (MCT) se definen por ser ácidos carboxílicos saturados ramificados o lineales con seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono.  
Mejores resultados en términos de soporte a la función cerebral se obtienen con ácidos grasos lineales con 6, 7 u 8 átomos de carbono y la cantidad de peso de la suma de estos ácidos grasos en comparación con la suma de la cantidad de peso de 9 y 10 átomos de carbono es más de 2,5.
- 45 [0020] Las mejores fuentes de ácidos grasos de cadena media son MCT o fracciones seleccionadas ricas en ácidos grasos de cadena media de aceite de coco, lípidos o mantequilla de la leche, aceite de nuez de palma o aceite de palma.  
Las fuentes proporcionan triglicéridos con un alto contenido de ácido hexanoico (C6:0) y octanoico (C8:0) y pueden también comprender C10:0 u otros ácidos grasos.  
Es importante que las dosis de C6:0 y C8:0 se cumplan, como lo son los otros requisitos para la mezcla de lípidos.  
Esto puede suponer el uso de fuentes de MCT que tienen un bajo nivel de C10:0.  
En particular tal MCT comprende menos de 20 % en peso de C10:0, preferiblemente menos de 15 % en peso del ácido graso en es aceite de MCT.
- 50 [0021] También, resultados buenos se pueden obtener cuando al menos una fuente de ácido hexanoico y/o ácido octanoico se usa que proporciona 45-100 % en peso de ácido hexanoico y/o ácido octanoico basado en la cantidad total de ácidos grasos en esa fuente y donde esa fuente no es aceite de triglicérido de cadena media (MCT).
- 55
- 60
- 65

Tales fuentes incluyen di- o monoglicéridos comprendiendo uno o dos ácidos grasos saturados con un número de carbonos de 6-10.

El uso de tales ingredientes aumenta la palatabilidad y reduce incomodidad gastrointestinal después de consumo de dosis de un bolo de 40 g de lípidos.

5 Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de una fracción lipídica comprendiendo una fuente de di- y monoglicéridos, dicha fuente provee 45-100 % en peso de ácido hexanoico y/o ácido octanoico, basado en la cantidad total de ácidos grasos, para mejorar la función cerebral.

[0022] La fracción lipídica comprende preferiblemente al menos 6 % en peso de fosfolípidos o lisofosfolípidos.

10 Esto reduce el riesgo de incomodidad gastrointestinal de un producto rico en triglicéridos comprendiendo ácidos octanoicos y hexanoicos.

También facilita biodisponibilidad de los oligoelementos y vitaminas.

[0023] La fracción lipídica contribuye preferiblemente más de un 45%, más preferiblemente 48-70 % de la energía del producto después de administración a un humano, usando los factores de Atwater para carbohidratos digeribles (4 kcal/g), proteínas (4 kcal/g) y lípidos (9 kcal/g) y cero para los ácidos orgánicos y fibra nutritiva, minerales y vitaminas en el producto.

15 A pesar del hecho de que estos productos comprenden una cantidad relativamente alta de lípidos, y en particular MCT, la administración de estos no lleva a los efectos secundarios negativos como frecuentemente se observa por la técnica anterior de productos altos en grasa.

20 Estos efectos secundarios incluyen saciedad fuerte, incomodidad gastrointestinal como náuseas y diarrea, pero también incluyen impartición de la disponibilidad de otros componentes en el producto como vitaminas, oligoelementos e índices de digestión de proteínas y carbohidratos disminuidos.

25 Estas ventajas se cree que se atribuyen a la selección de la mezcla de lípidos solo y en combinación con la selección de la naturaleza de los otros componentes del producto.

[0024] La fracción lipídica comprende preferiblemente más de 10 % en peso de MCT y preferiblemente 0,1-40 % en peso, más preferiblemente 1- 32 % en peso, especialmente 2-20 % en peso de  $\omega$ -3 PCL ( $\omega$ -3 PCL siendo definido como  $\omega$ -3 ácidos grasos con al menos dos enlaces de carbono insaturados de carbono y al menos 20 átomos de carbono).

30 [0025] La cantidad de ácidos grasos libres es preferiblemente menos de 2 % en peso, más preferiblemente menos de 1 % en peso en la mezcla de lípidos para minimizar incomodidad gastrointestinal.

[0026] La fracción lipídica se define por ser la parte del producto lista para su uso que se obtiene por extracción de este producto con un solvente adecuado usando el método aceptado para este producto particular como publicado en el manual de AOAC (American Organisation of Analytical Chemists) publicado en 1995.

35 La fracción lipídica así también comprende fosfolípidos, glicolípidos, ceramidas, mono-, di- y triglicéridos, etc.

[0027] Preferiblemente la fracción lipídica se usa en combinación con una fracción de nucleótidos en el producto para el soporte de la función cerebral.

40 Mejores resultados en eficacia y efectos secundarios indeseados bajos se obtienen cuando la fracción de nucleótidos comprende una fuente de uridina o de citidina.

[0028] La fuente de uridina se selecciona preferiblemente del grupo de uracilo, uridina, formas de fosfato de uridina como monofosfato de uridina, difosfato, o trifosfato, sus sales y los ésteres de uridina o es fosfatos con ácidos carboxílicos en forma monomérica o polimérica.

45 En particular, aquellos derivados de uridina son eficaces, donde la uridina se ha acilado con ácido acético, ácido n-caproico, ácido caprílico, o ácido n-cáprico, porque estos aumentan la biodisponibilidad de la fuente de uridina.

50 Métodos para reaccionar estos ácidos grasos de cadena media a uridinas, por ejemplo, en la posición 5' de la uridina se conocen en la técnica por se para otros ácidos grasos y comprenden métodos de acilación convencionales.

[0029] La invención también se refiere a composiciones con 0,05-100 % en peso, especialmente 0,2-10 % en peso de estos acilatos C6-C10 de uridina, el resto es alimento o componente apto para uso alimentario, que especialmente puede comprender 1-75 % en peso de una fracción lipídica.

55 La invención también se refiere a una mezcla de los acilatos C6-C 10 de uridina con una composición lipídica en una proporción de peso entre 1:200 y 1:1, especialmente entre 1:60 y 1:3.

[0030] Dosis que deben administrarse se dan como UMP.

60 La cantidad de otras fuentes de uracilo se puede calcular tomando el equivalente molar a la cantidad UMP.

[0031] De forma similar, la fuente de citidina se selecciona preferiblemente del grupo de citidina, sus fosfatos, sus sales y ésteres de citidina.

También similar en cuanto a dosis de uracilo entre varias formas de citidina se puede comparar y calcular la una en la otra.

65

[0032] Para obtener una mejora mejor de la función cerebral, la suma de la cantidad de peso de uridina, calculada para equivalentes de uracilo, citidina, calculado para citosina es al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces la cantidad de peso de adenina, guanina, timina, inosina u otras nucleobases.

5 [0033] Mejor eficacia se obtiene y menos efectos secundarios indeseados se obtienen cuando las dosis de CMP o UMP es por 100 ml de producto listo para usar al menos 40 mg, preferiblemente 50-6000, más preferiblemente 60-1000 mg. De forma más preferida, 70-600 mg de UMP se incluyen por 100 g de preparado para usar el producto. El máximo de cantidad para usarse por 100 g pf de fracción lipídica es preferiblemente 100 mg, más preferiblemente 200 mg - 20 g, de forma más preferida 400 mg - 10 g por 100 g de lípido.

10 [0034] Preferiblemente, el producto comprende una fracción fibrosa que comprende fibras nutritivas de calidad alimenticia.

Más preferiblemente, la fibra comprende más de 10 % en peso, especialmente más de 20 % en peso de material oligomérico indigerible con una longitud de cadena de 3 a 20 unidades sacáridas.

15 En particular, cuando la mezcla fibrosa comprende (p. ej. al menos 10 % en peso) oligosacáridos de arabanos, mananos, ácidos urónicos (p. ej. galacturonanos) o galactanos o mezclas derivadas, tales beneficios se observan.

En una forma de realización particular, las fibras comprenden al menos 20 % en peso, especialmente al menos 30 % en peso de oligo y polisacáridos con un peso molecular en el intervalo de 500-10.800 (= DP 3 - 60).

20 Resultados aún mejores se obtienen cuando la fracción fibrosa comprende una mezcla de oligosacáridos (3-20 unidades), y fibras poliméricas que tienen una longitud de cadena superior a 60 unidades sacáridas, y fibras poliméricas posiblemente de longitud intermedia (20-60 unidades).

Las fibras poliméricas incluyen celulosa y fibras tipo hemicelulosa, como los de guisante y soja.

Oligosacáridos adecuados son oligosacáridos sintéticos como galacto-oligosacáridos, o fibras hidrolizadas naturales, como fibra de remolacha hidrolizada o hidrolizado de guar o pectina hidrolizada o mezclas derivadas.

25 Para obtener resultados mejores, la cantidad de peso de fibra en el producto debería ser 0,04-2, preferiblemente 0,07-1, más preferiblemente 0,1-0,8 veces la cantidad de peso de lípidos en el producto.

Incomodidad gastrointestinal y perfil de lípido posprandial se mejora significativamente cuando la mezcla fibrosa se incluye en la fórmula enriquecida con MCT.

30 [0035] Otros componentes que beneficiosamente se incluyen son carnitina, vitaminas, oligoelementos, minerales como se conocen en la técnica.

Se prefiere incluir al menos uno de ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6 en el producto y más preferiblemente los tres.

35 Acido fólico debería incluirse por 100 ml de producto listo para usar en una cantidad de 50-500 µg, vitamina B6 en una cantidad de 0,5-5 mg y vitamina B12 0,8-100 µg, o la misma cantidad en una unidad de dosificación diaria.

Con respecto a la fracción lipídica, las cantidades son preferiblemente 0,5-10 mg de ácido fólico, y/o 5-100 mg vitamina B6, y/o 8-2000 µg vitamina B12 por 100 g de lípido.

40 [0036] Fuentes de carnitina adecuadas incluyen L-carnitina o las acil carnitinas conocidas en la técnica, como acetil, butiril, isobutil o propionil carnitina.

Dosis adecuadas son 2-100, preferiblemente 10-80 mg por 100 ml de productos listos para usar o por unidad de dosificación diaria.

[0037] El producto puede comprender además material proteínico y carbohidratos digeribles.

45 La cantidad de carbohidratos digeribles preferiblemente es inferior a 50%, más preferiblemente 5-45%, de forma más preferida 10-40 % del contenido energético total.

[0038] El producto se puede usar en una cantidad de 50-400 ml, especialmente 75-200 ml, de forma más preferida 100-150 ml al día, basado en el líquido listo para usar.

50 La cantidad de fracción lipídica para ser usada al día puede variar de 1 a 100 g, especialmente 2,5-50 g, de forma más preferida 4-20 g de fracción lipídica al día o por unidad de dosificación diaria.

[0039] El producto es útil en la mejora o soporte de la función cerebral, en seres humanos con la necesidad de soporte de la función cerebral, que puede ser de cualquier edad, como bebés, niños, adolescentes, adultos jóvenes, adultos y ancianos.

55 Especialmente previsto es el soporte de la función cerebral en seres humanos con riesgo de o que padecen herida del sistema nervioso central, por ejemplo, traumatismo cerebral o herida en la médula espinal, como resultado de accidentes automovilísticos, accidentes deportivos, accidentes laborales, situaciones de combate y similares.

En particular, se preveé para los ancianos, más particularmente los ancianos frágiles o no obesos.

60 El producto puede ser eficaz en seres humanos que son apoE4 negativo o positivo.

[0040] El producto tiene las otras ventajas de disminuir los niveles de plasma de triglicéridos y ácidos dicarboxílicos después de consumo del producto en comparación con el consumo de productos de la técnica anterior que comprenden mezclas de lípidos convencionales.

65 También la excreción miccional de ácidos dicarboxílicos como ácido adípico, subérico y reducción de ácido sebácico, que es más fisiológico y soporta un mejor uso de metilcetona por el consumidor.

Ninguno de los efectos secundarios se observan como incomodidad gastrointestinal, o una influencia negativa en el tamaño del cerebro o crecimiento del cerebro.

Los productos son altamente sabrosos y parecen crear mejor disponibilidad de minerales y vitaminas en comparación con preparaciones de la técnica anterior con una concentración de lípido similar en el producto.

5 Estas ventajas se deben a una o más de las diferencias con formulaciones de la técnica anterior.

[0041] La inclusión del ácido hexanoico (C6:0) y/o octanoico (C8:0) permite la inclusión de cantidades inferiores de DHA para tener el mismo efecto que dosis más altas de DHA en un producto con una mezcla de lípidos que no comprende ácido hexanoico y/o ácido octanoico.

10 La inclusión de los ácidos grasos de cadena media en una mezcla de lípidos con DHA también permite la inclusión de cantidades inferiores de ácidos grasos de triglicéridos de cadena media mientras que se observa la misma eficacia como con dosis más altas de triglicéridos de cadena media sin la mezcla de lípidos con DHA.

[0042] Soporte de la función cerebral se entiende que es una mejora de habilidades, se refiere a actividades de la vida diaria, cognición, habilidades sociales, habilidades de toma de decisiones, habilidades motrices y capacidades para vivir independientemente de la ayuda de otros.

Tal mejora se puede medir por determinación de las capacidades de las personas para practicarlas.

Actividades de la vida diaria incluyen actividades instrumentales, actividades operativas y actividades basales.

20 Estas actividades incluyen la capacidad para usar aparatos electrodomésticos, para coordinar sus movimientos, para hacer movimientos rápidos, para caminar, lavar la ropa, lavar los platos, para aplicar prácticas higiénicas, para viajar, etcétera.

[0043] La función cerebral se soporta también en un paciente prodrómico para un trastorno neurológico, en un paciente que padece un descenso cognitivo o en un paciente que padece demencia senil, enfermedad de Alzheimer, diabetes o resistencia a la insulina o en un paciente que experimenta un traumatismo físico o traumatismo toxicológico.

25

[0044] El producto según la invención demuestra eficacia rápida.

Si formulaciones de la técnica anterior demuestran eficacia, la demuestran después de al menos semanas de uso.

Las presentes formulaciones demuestran una eficacia en horas o días después del inicio del uso la formulación.

30

[0045] Protocolos estandarizados se conocen en la técnica para medir en una manera científicamente segura y fiable la medida de habilidades como se ha mencionado anteriormente.

## 35 Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Líquido para uso en un paciente prodrómico

40 [0046] El líquido comprende por 100 ml 3 g de proteína (como caseína / lactosuero 80/20), 7 g de lípido (aceites de MCT/canola/fosfolípidos/marinos en una proporción de peso de 50/30/6/14) y 8 g de carbohidratos digeribles (como maltodextrin 19/ fructosa / lactosa en una proporción 60/10/30) y además:

45 UMP 500 mg [otros nucleótidos < 10 mg]; colina 300 mg;

Vitamina B6 1,1 mg; vit B12 2,3 µg; ácido fólico 300 µg; otros oligoelementos, minerales y vitaminas según la técnica para suplementos;

50 Galactooligosacáridos 0,6 g; fibra de guisante 0,6 g

Dando una osmolalidad de 490 mOsm/kg de agua

[0047] La bebida debe administrarse en una cantidad de 125 ml al día durante una semana a un paciente con demencia prodrómica para ver el efecto en la función cerebral y, en particular, mejores habilidades sociales, más actividades y estado físico y mejor función cognitiva, y un mejor cuidado y capacidad para concentración y prestar atención.

55

### Ejemplo 2

[0048] Barra para uso en un paciente padeciendo enfermedad de Alzheimer una o dos veces al día.

60 La barra comprende por 25 g de masa seca:

10,5 g de lípidos: (40 MCT; grasa láctea 25, aceite de pescado 15, canola 15, chocolate 5)

3 g de proteína (proteína de la leche)

65

9 g de carbohidratos (jarabe de glucosa)

1 g de premezcla proporcionando 100 ug de ácido fólico, 2 ug de vitamina B12 y 1 mg de vitamina B6 y 200 mg de UMP

1,5 g de fibra (GOS 10, hidrolizado de guar 40, fibra de soja 50)

5

### Ejemplo 3

[0049] Líquido para uso en una persona padeciendo descenso cognitivo.

Al menos 200 ml al día deberían consumirse por la persona del producto que comprende por 100 ml:

10

Energía 600 kcal

Proteína 3,1 g de proteína de la leche

15

Lípidos 14,6 g; 7 g de C6:0 + C8:0, 0,2 g de ácido  $\alpha$ -linolénico; 0,6 g de ácido eicosapentanoico y 0,9 g de ácido docosahexaenoico, 5,9 g de otros ácidos grasos

Carbohidratos 0,6 g

20

UMP 500 mg

Fibra: 1,5 g de una mezcla de fibra de remolacha y pectina hidrolizada 1:1

25

Vitamina A 253 UI; vitamina D 2,2 UI; vitamina C 9 mg; vitamina K 6  $\mu$ g; tiamina 0,14 mg; riboflavina 0,15 mg; niacina 1,5 mg; vitamina B6 1,1 mg; ácido fólico 100  $\mu$ g; vitamina B12 0,9  $\mu$ g, biotina 4  $\mu$ g; ácido pantoténico 0,6 mg; inositol 4 mg; Na 4,3 mg; K 4,1 mg; C1 4,3 mg; Ca 86 mg; P 100 mg; Mg 22 mg; Zn 1,2 mg; Fe 1,5 mg; Cu 0,12 mg; Mn 0,13 mg; yoduro 18  $\mu$ g; Mo 6  $\mu$ g; Se 4,4  $\mu$ g; Cr 3  $\mu$ g

30

### Ejemplo 4

[0050] Bebida líquida para soporte de la función cerebral en los ancianos, que comprende por 100 ml:

Energía 630 kJ.

35

Proteína 6,0 g de caseína

Lípidos 8,7 g comprendiendo una mezcla de 50 % en peso de aceite de MCT, 15% de aceite marino y 35 % en peso de aceites vegetales

40

Carbohidratos 12 g (80 maltodextrinas, 20 jarabe de glucosa)

Fibra dietética 1,2 g de mezcla de ejemplo 3

45

UMP 400 mg

Otros oligoelementos, minerales y vitaminas según la técnica para suplementos

### Ejemplo 5

50

[0051] Barra adecuada para uso en una persona padeciendo traumatismo cerebral físico comprendiendo por 50 g:

12 g de fracción lipídica (7,2 g de diglicéridos conteniendo por 100 g de ácidos grasos en estos 80g de la suma de ácido hexaenoico y ácido octanoico, 2,4 g aceite de linaza, 1,2 g de aceite marino, 1,2 g lecitina de soja),

55

21 g de carbohidratos digeribles (maltodextrinas; glicerol)

11 g de polvo de leche desnatada

1.3 g de ceniza

60

4.7 g de agua

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Fracción lipídica comprendiendo ácido hexanoico y/o ácido octanoico, al menos 0,4 g de ácido eicosapentanoico, y más de 0,4 g de ácido  $\alpha$ -linolénico por 100 g de ácidos grasos de la fracción lipídica para uso en el soporte de la función cerebral, donde la cantidad de peso de la suma de ácidos grasos lineales con 6, 7 u 8 átomos de carbono a la cantidad de peso de la suma de ácidos grasos con 9 o 10 átomos de carbono es más de 2,5.
- 10 2. Fracción lipídica según la reivindicación 1, donde la fracción lipídica comprende al menos 1 por ciento en peso (% p) de ácido  $\alpha$ -linolénico y al menos 1 % en peso de ácido eicosapentanoico basado en la suma de ácidos grasos en esa fracción.
- 15 3. Fracción lipídica según la reivindicación 1 o 2, donde la fracción lipídica comprende ácido docosahexaenoico (DHA) en una cantidad de al menos 10 % en peso de la suma de ácidos grasos en la fracción lipídica y donde la proporción en peso de DHA a EPA es 0,2-7.
- 20 4. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fracción lipídica comprende por 100 g de ácidos grasos más de 15 g de DHA, más de 3 g de EPA, más de 1 g de ácido  $\alpha$ -linolénico, más de 4 g de ácido hexanoico y más de 5 g de ácido octanoico.
- 25 5. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la cantidad de peso de ácido  $\alpha$ -linolénico es 0,3-1 veces la cantidad de peso de ácido linoleico en la fracción lipídica.
- 30 6. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos una fuente de ácido hexanoico y/o ácido octanoico se usa que proporciona 45-100 % en peso de estos ácidos grasos basado en la cantidad total de ácidos grasos en esa fuente y donde esa fuente no es aceite de triglicérido de cadena media.
- 35 7. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la fracción lipídica comprende 10-60 g de triglicéridos de cadena media por 100 g de la fracción lipídica.
- 40 8. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde la fracción lipídica comprende al menos 6 % en peso de fosfolípidos o lisofosfolípidos.
- 45 9. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fracción lipídica comprende 10-60 % en peso de MCT y 1- 30 % en peso de  $\omega$ -3 LCP.
- 50 10. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la función cerebral se refiere a actividades de la vida diaria, cognición, habilidades sociales, habilidades de toma de decisiones, habilidades motrices y capacidades para vivir independientemente de la ayuda de otros.
- 55 11. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la función cerebral se soporta en un paciente prodrómico para un trastorno neurológico, o en un paciente padeciendo demencia senil, enfermedad de Alzheimer, diabetes o resistencia a la insulina o un traumatismo físico o traumatismo toxicológico.
12. Producto farmacéutico o nutritivo para uso en el soporte de la función cerebral, comprendiendo una fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
13. Producto según la reivindicación 12, donde la fracción lipídica contribuye 45-70% de la energía del producto después de administración a un humano.
14. Producto según la reivindicación 12 o 13, donde la fracción lipídica se combina con una fracción de nucleótido, y donde la fracción de nucleótido comprende una uridina o fuente de citidina.
15. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, donde el producto tiene un contenido de masa seca superior a 32, preferiblemente 35-90, más preferiblemente 40-88 g por 100 g de producto listo para consumir.
16. Fracción lipídica comprendiendo una fuente de di- y monoglicéridos, dicha fuente proporcionando 45-100 % en peso de ácido hexanoico y/o ácido octanoico, para uso en la mejora de la función cerebral.