

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 187**

21 Número de solicitud: 201230275

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.02.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.08.2013

71 Solicitantes:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 ABOTT PARK ROAD ABBOTT PARK
60064 ILLINOIS US**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ PEDROSA, José María;
MANZANO MARTÍN, Manuel;
BARRANCO PÉREZ, Alejandro;
RAMÍREZ GONZÁLEZ, María y
RUEDA CABRERA, Ricardo**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

54 Título: **METODO PARA MEJORAR EL DESARROLLO CEREBRAL Y LA FUNCION COGNITIVA
USANDO BETA-HIDROXI-BETA-METILBUTIRATO**

57 Resumen:

Se desvelan métodos para aumentar la función neural en un individuo, tal como un adulto de edad avanzada. Los métodos incluyen administrar composiciones nutricionales que comprenden HMB al individuo. Las composiciones nutricionales proporcionan beneficios para individuos que tienen o pueden tener riesgo de declive cognitivo, deterioro cognitivo y disfunción neural, típicamente resultantes de enfermedades cognitivas asociadas con enfermedades neurodegenerativas.

ES 2 421 187 A1

DESCRIPCIÓN

Métodos para mejorar el desarrollo cerebral y la función cognitiva usando beta-hidroxi-beta-metilbutirato

5 **Campo de la divulgación**

La presente divulgación se refiere a métodos seleccionados para mejorar el desarrollo neural y la función cognitiva en adultos y adultos de edad avanzada mediante la administración de productos nutricionales que comprenden beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB).

10

Antecedentes de la divulgación

Los líquidos y polvos nutricionales fabricados que comprenden una selección deseada de ingredientes nutricionales son bien conocidos y están disponibles de forma generalizada, pudiendo proporcionar algunos de ellos una única fuente de nutrición mientras que otros pueden proporcionar una fuente suplementaria. Estos productos nutricionales incluyen polvos que pueden reconstituirse con agua u otro líquido acuoso, así como líquidos nutricionales listos para beber tales como leche o emulsiones basadas en proteínas o líquidos no emulsionados. Estos líquidos nutricionales son especialmente útiles cuando se formulan con ingredientes nutricionales seleccionados.

15

20

Uno de estos ingredientes nutricionales es el beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB). El HMB es un metabolito de aminoácido natural de leucina conocido para uso en una diversidad de productos nutricionales y suplementos. El HMB se conoce para uso en dichos productos para ayudar a construir o mantener una masa muscular sana y fortaleza en individuos seleccionados.

25

El HMB de calcio es una forma usada comúnmente de HMB cuando se formula en productos nutricionales orales, pudiendo incluir dichos productos comprimidos, cápsulas, polvos reconstituibles, líquidos nutricionales y emulsiones. Algunos de estos productos que contienen HMB contienen nutrientes adicionales tales como grasas, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y similares.

30

Recientemente, ha habido un mayor interés en el diseño y comercialización de las denominadas "formulaciones inteligentes" que incluyen productos nutricionales diseñados específicamente para la salud y nutrición cerebral. Muchos de estos productos están diseñados específicamente para mejorar la cognición y prevenir la demencia y afecciones y enfermedades de declive cognitivo relacionadas. Hasta la fecha, estas formulaciones y productos han tenido un éxito limitado.

35

Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones y métodos para mejorar de forma fácil y eficaz la cognición en general y para tratar el declive cognitivo, el deterioro cognitivo y la enfermedad cognitiva específicamente. Además, sería beneficioso que las composiciones y métodos pudieran usarse por una amplia diversidad de individuos, y particularmente por adultos de edad avanzada, independientemente de la salud general y el estado físico.

40

Sumario de la divulgación

La presente divulgación se refiere a métodos para mejorar la función cognitiva y/o prevenir/tratar/reducir el declive cognitivo, deterioro cognitivo y enfermedad cognitiva en individuos, y en particular en adultos de edad avanzada. Los métodos incluyen administrar a un individuo una cantidad eficaz de HMB.

45

Una realización se refiere a un método para mejorar la cognición en un adulto de edad avanzada. El método comprende administrar al adulto de edad avanzada una composición que incluye una cantidad eficaz de HMB.

50

Otra realización se refiere a un método para tratar una enfermedad cognitiva asociada con una enfermedad neurodegenerativa en un adulto de edad avanzada. El método comprende administrar al adulto de edad avanzada una composición que incluye una cantidad eficaz de HMB. La enfermedad neurodegenerativa puede incluir, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia, esclerosis lateral amiotrófica, ictus y esquizofrenia.

55

Otra realización se refiere a un método para mejorar la función cognitiva en un niño pequeño, niño o adolescente. El método comprende administrar al niño pequeño, niño o adolescente una composición que incluye una cantidad eficaz de HMB.

60

Los métodos descritos en el presente documento pueden proporcionar protección al cerebro y al tejido neural en individuos y pueden proteger al cerebro y tejidos neurales del deterioro, previniendo y/o tratando de esta manera enfermedades cognitivas asociadas con enfermedades neurodegenerativas, particularmente en adultos de edad avanzada. Además, al proporcionar neuroprotección al cerebro, la función neural puede aumentarse mediante la administración de un producto nutricional que incluye HMB.

65

Con el HMB pueden incluirse otros componentes para uso en las composiciones y suplementos nutricionales. Por ejemplo, en una o más realizaciones, la composición puede incluir al menos uno de una proteína, un carbohidrato, una grasa, vitaminas y minerales.

5 Descripción detallada de la divulgación

Los métodos de la presente divulgación se refieren a la utilización de composiciones que contienen HMB para mejorar la función cognitiva y reducir el declive cognitivo, deterioro cognitivo y enfermedad cognitiva, particularmente en adultos de edad avanzada. Más adelante se describen con detalle estos y otros elementos esenciales u opcionales o limitaciones de los métodos de la presente divulgación.

La expresión “adulto de edad avanzada”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un individuo de al menos 45 años de edad, incluyendo al menos 50 años de edad, incluyendo al menos 55 años de edad, incluyendo al menos 60 años de edad, incluyendo al menos 65 años de edad, incluyendo al menos 70 años de edad, incluyendo al menos 75 años de edad, incluyendo al menos 80 años o más, e incluyendo también de aproximadamente 45 años a aproximadamente 80 años de edad, incluyendo además de aproximadamente 55 años de edad a aproximadamente 80 años de edad.

La expresión “HMB de calcio”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a la sal de calcio de beta-hidroxibeta-metilbutirato (también denominado ácido beta-hidroxilmetilbutírico, ácido beta-hidroxilisovalérico o HMB), que la mayoría de las veces está en una forma monohidrato. Todos los pesos, porcentajes y concentraciones usadas en el presente documento para caracterizar el HMB de calcio se basan en el peso del HMB de calcio monohidrato, a menos que se especifique otra cosa.

La expresión “polvo secado por pulverización”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un polvo nutricional en el que la mayoría de los componentes, incluyendo el HMB, se han homogeneizado y posteriormente sometido a un proceso de secado por pulverización durante la fabricación. Al polvo secado por pulverización se le pueden añadir otros ingredientes mediante mezcla en seco siempre que al menos el HMB previamente se haya homogeneizado y secado por pulverización.

Los términos “grasa” y “aceite”, como se usan en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se usan indistintamente para hacer referencia a materiales lipídicos derivados o procesados a partir de plantas o animales. Estos términos también incluyen materiales lipídicos sintéticos siempre que dichos materiales sintéticos sean adecuados para la administración oral a seres humanos.

El término “estable en el almacenamiento”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un líquido nutricional que permanece comercialmente estable después de envasarse y posteriormente almacenarse a 18-24°C durante al menos 3 meses, incluyendo de aproximadamente 6 meses a aproximadamente 24 meses, e incluyendo también de aproximadamente 12 meses a aproximadamente 18 meses.

La expresión “función neural”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere al funcionamiento del cerebro y el tejido neuronal para soportar y mantener capacidades cognitivas, por ejemplo, aprendizaje y memoria. Por el contrario, la expresión “disfunción neural”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a una función cognitiva o memoria reducida. Por ejemplo, una capacidad de aprendizaje reducida o una capacidad reducida de recordar información se considera disfunción neural. La disfunción neural en algunas realizaciones puede ser el resultado del envejecimiento o de una enfermedad neurodegenerativa.

El término “neuroprotección”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a la protección de las neuronas y el tejido neural existente de la apoptosis o degeneración; protección de las neuronas y el tejido neural existente contra lesiones físicas; y estimulación de la regeneración neuronal.

El término “cognición”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a los procesos mentales implicados en la obtención de conocimiento y comprensión, incluyendo el pensamiento, conocimiento, recuerdo, juicio y resolución de problemas. La “cognición” incluye funciones de mayor nivel del cerebro e incluye el lenguaje, imaginación, percepción y planificación.

Las expresiones “composición nutricional” o “producto nutricional”, como se usan en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refieren a líquidos nutricionales y polvos nutricionales, de los que los últimos pueden reconstituirse para formar un líquido nutricional, comprendiendo todos ellos HMB y uno o más de una grasa, proteína y carbohidrato, y son adecuados para el consumo oral por un ser humano.

La expresión “líquido nutricional”, como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a productos nutricionales en forma líquida lista para beber y a líquidos nutricionales preparados reconstituyendo los polvos nutricionales descritos en el presente documento antes del uso.

La expresión "líquido sustancialmente transparente", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a líquidos nutricionales que carecen sustancialmente de grasas; es decir, los líquidos carecen de grasa añadida con la excepción de la grasa intrínseca a los materiales de partida o grasa añadida a bajas concentraciones para ayudar a la fabricación del líquido. En este contexto, la expresión "sin
5 grasa" significa que el líquido típicamente contiene menos del 1,0%, más típicamente menos del 0,5% y más típicamente menos del 0,1%, incluyendo un cero por ciento de grasa en peso del líquido nutricional. Estos líquidos nutricionales sustancialmente transparentes son líquidos fluidos o bebibles a una temperatura de aproximadamente 1 a aproximadamente 25°C.

10 Todos los porcentajes, partes y relaciones usados en el presente documento son en peso de la composición total, a menos que se especifique otra cosa. Todos estos pesos que se refieren a los ingredientes indicados están basados en el nivel de activo y, por lo tanto, no incluyen disolventes o subproductos que puedan estar incluidos en materiales disponibles en el mercado, a menos que se especifique otra cosa.

15 Todas las referencias a características singulares o limitaciones de la presente divulgación incluirán las características o limitaciones plurales correspondientes, y viceversa, a menos que se especifique otra cosa o se deduzca claramente lo contrario por el contexto en el que se hace la referencia.

20 Todas las combinaciones de etapas de método o proceso que se usan en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden, a menos que se especifique otra cosa o se deduzca claramente lo contrario por el contexto en el que se realiza la combinación mencionada.

25 Las diversas realizaciones de las composiciones nutricionales de la presente divulgación también pueden carecer sustancialmente de cualquier ingrediente esencial, opcional o seleccionado, o característica descrita en el presente documento, siempre que el producto nutricional que quede aún contenga todos los ingredientes o características necesarios como se describe en el presente documento. En este contexto, y a menos que se especifique otra cosa, la expresión "sustancialmente sin" significa que el producto nutricional seleccionado contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, típicamente menos de aproximadamente un 1%, incluyendo menos de aproximadamente un 0,5%, incluyendo menos de aproximadamente un 0,1% e
30 incluyendo también un cero por ciento, en peso de dicho ingrediente esencial opcional o seleccionado.

35 Las composiciones y métodos nutricionales descritos en el presente documento pueden comprender, consistir en o consistir esencialmente en los elementos esenciales de las composiciones y métodos descritos en el presente documento, así como cualquier elemento adicional u opcional descrito en el presente documento o útil de otra manera en aplicaciones de productos nutricionales.

Forma del producto

40 Las composiciones que incluyen el HMB útil en los métodos de la presente divulgación pueden formularse en cualquier producto conocido o adecuado de otra manera para administración oral o parenteral. Generalmente se prefieren las formas de productos orales e incluyen cualquier formulación sólida, líquida o en polvo adecuada para uso en el presente documento, siempre que dicha formulación permita la liberación oral segura y eficaz de los ingredientes esenciales y otros ingredientes seleccionados de la forma del producto seleccionada.

45 Los ejemplos no limitantes de formas de productos nutricionales sólidos adecuadas para uso en el presente documento incluyen aperitivos y productos de sustitución de comidas, incluyendo los formulados como barras, palos, galletas o panes o pasteles u otros artículos horneados, líquidos congelados, golosinas, cereales para el desayuno, polvos o sólidos granulados u otros materiales en forma de partículas, aperitivos en forma de chips o bocados, primeros platos congelados o esterilizados en retorta y similares.

50 Los ejemplos no limitantes de formas de productos líquidos adecuadas para uso en el presente documento incluyen aperitivos y productos de sustitución de comidas, bebidas calientes o frías, bebidas carbonatadas o no carbonatadas, zumos u otras bebidas acidificadas, leche o bebidas basadas en soja, batidos, cafés, té, composiciones de alimentación entérica y similares. Estas composiciones líquidas la mayoría de las veces se
55 formulan como suspensiones o emulsiones, pero también pueden formularse en cualquier otra forma adecuada tal como líquidos transparentes, líquidos sustancialmente transparentes, soluciones, geles líquidos y similares.

60 Otros ejemplos no limitantes de formas de productos orales adecuadas incluyen composiciones semisólidas o semilíquidas (por ejemplo, pudines, geles), así como formas de productos más convencionales tales como cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos, píldoras y similares. La cantidad de composición para proporcionar una cantidad eficaz de HMB al usuario deseado puede estar contenida en una o una pluralidad de formas de dosificación individuales, por ejemplo, en un comprimido o una pluralidad de comprimidos que pueden administrarse en una sola dosificación o en múltiples dosificaciones al día.

65 Para formas de productos tales como pastillas para chupar, comprimidos (por ejemplo, masticables, recubiertos, etc.), pastas o geles, la mezcla de aminoácidos puede formularse a concentraciones que la mayoría de las veces

varían de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 50%, incluyendo de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 33%, e incluyendo también de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 25% en peso de la forma del producto, todo en combinación con excipientes u otros ingredientes tales como carbohidratos, acidulantes, aromatizantes y colorantes.

5

Las composiciones que incluyen HMB pueden formularse con tipos y cantidades suficientes de nutrientes para proporcionar una única fuente primaria o suplementaria de nutrición, o para proporcionar un producto nutricional especializado para uso en individuos que padecen enfermedades o afecciones específicas o con un beneficio nutricional deseado.

10

Beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB)

Las composiciones para uso en los métodos de la presente divulgación comprenden HMB, lo cual significa que las composiciones se formulan con la adición de HMB, más típicamente como monohidrato cálcico, o se preparan de otra manera para contener calcio y HMB en el producto terminado. Cualquier fuente de HMB es adecuada para uso en el presente documento siempre que el producto terminado contenga HMB, aunque dicha fuente es preferiblemente HMB de calcio y más típicamente se añade como tal a las composiciones durante la formulación.

15

20

La expresión "HMB de calcio añadido", como se usa en el presente documento, significa una sal de calcio de HMB, más típicamente en forma de la sal de calcio monohidrato de HMB, como fuente de HMB añadida al producto nutricional.

25

Aunque el HMB de calcio monohidrato es la fuente preferida de HMB para uso en el presente documento, otras fuentes adecuadas pueden incluir HMB en forma de ácido libre, una sal, una sal anhidra, un éster, una lactona u otras formas de producto que de otra forma proporcionan una forma biodisponible de HMB del producto nutricional. Los ejemplos no limitantes de sales adecuadas de HMB para uso en el presente documento incluyen sales de HMB, hidratadas o anhidras, de sodio, potasio, magnesio, cromo, calcio u otra forma de sal no tóxica. Se prefiere el HMB de calcio monohidrato y está disponible en el mercado en Technical Sourcing International (TSI) de Salt Lake City, Utah.

30

La concentración de HMB en las composiciones líquidas nutricionales adecuadas para uso en los métodos puede variar hasta aproximadamente un 10%, incluyendo de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 10%, y también incluyendo de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5,0%, y también incluyendo de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 2%, y también incluyendo de aproximadamente un 0,4% a aproximadamente un 1,5% en peso de la composición líquida nutricional. En una realización específica, el HMB está presente en la composición líquida nutricional en una cantidad de aproximadamente un 0,67% en peso de la composición líquida nutricional.

35

40

La concentración de HMB en las composiciones sólidas nutricionales adecuadas para uso en los métodos puede variar hasta aproximadamente un 10%, incluyendo de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 10% y también incluyendo de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 7,0%, y también incluyendo de aproximadamente un 1,0% a aproximadamente un 5,0%, y también incluyendo de aproximadamente un 1,0% a aproximadamente un 4,0%, en peso de la composición sólida nutricional. En una realización específica, el HMB está presente en el sólido nutricional en una cantidad de aproximadamente un 3,2% en peso de la composición sólida nutricional.

45

Las composiciones nutricionales administradas a los individuos como se describe en el presente documento pueden proporcionar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 gramos/día de HMB. Por consiguiente, las composiciones nutricionales pueden proporcionar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 gramos/día, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 gramos, incluyendo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,7 gramos, incluyendo aproximadamente 1,5 gramos de HMB por ración, donde una ración puede ser de aproximadamente 240 ml de líquido nutricional listo para consumir o aproximadamente 240 ml de sólido nutricional reconstituido. En una realización específica, el HMB se proporciona a un nivel de aproximadamente 1,58 gramos por 240 ml. El individuo puede administrarse una ración al día, dos raciones al día, tres raciones al día o cuatro o más raciones al día para recibir la cantidad deseada de HMB de la composición nutricional.

50

55

Macronutrientes

60

Las composiciones desveladas en el presente documento que incluyen HMB para uso en los métodos pueden comprender además uno o más macronutrientes adicionales que incluyen una fuente de grasa, una fuente de carbohidratos y una fuente de proteínas, todos ellos además del HMB descrito en el presente documento.

65

Los macronutrientes opcionales en combinación con los otros ingredientes esenciales o añadidos pueden proporcionar hasta aproximadamente 1000 kcal de energía por ración o dosis, incluyendo de aproximadamente 25 kcal a aproximadamente 900 kcal, e incluyendo también e aproximadamente 75 kcal a aproximadamente

700 kcal, incluyendo también de aproximadamente 100 kcal a aproximadamente 500 kcal, incluyendo también de aproximadamente 150 kcal a aproximadamente 400 kcal, e incluyendo también de aproximadamente 200 kcal a aproximadamente 300 kcal por ración o dosis, más convenientemente como una sola ración o dosis no dividida.

5 Se conocen muchas fuentes y tipos diferentes de proteínas, lípidos y carbohidratos y pueden usarse en las composiciones que contienen HMB como se describen en el presente documento, siempre que los nutrientes seleccionados sean seguros y eficaces para la administración oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros ingredientes añadidos.

10 Los carbohidratos adecuados para uso en las composiciones pueden ser sencillos, complejos o variaciones o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de carbohidratos adecuados incluyen almidón o almidón de maíz hidrolizado o modificado, maltodextrina, polímeros de glucosa, sacarosa, almidón de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados de arroz, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz de alto contenido en fructosa, oligosacáridos indigeribles (por ejemplo, fructooligosacáridos), fibra soluble o insoluble, miel, alcoholes de azúcar (por ejemplo, maltitol, eritritol, sorbitol) y combinaciones de los mismos.

15 Las proteínas adecuadas para uso en las composiciones, además del componente de HMB descrito en el presente documento, incluyen proteínas o fuentes de proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas, y pueden proceder de cualquier fuente conocida o adecuada de otra manera tal como leche (por ejemplo, caseína, suero), animal (por ejemplo, carne, pescado), cereal (por ejemplo, arroz, maíz), vegetal (por ejemplo, soja) o combinaciones de las mismas.

20 Las grasas adecuadas para uso en las composiciones incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo con alto contenido de oleico, aceite de MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol con alto contenido de oleico, aceite de palma y de semilla de palma, oleína de palma, aceite de canola, aceites marinos, aceite de semilla de algodón y combinaciones de los mismos.

25 La concentración o cantidad de grasa, proteína y carbohidrato en las composiciones de la presente divulgación puede variar considerablemente dependiendo de la forma de producto particular (por ejemplo, sólido, líquido o polvo) y las diversas formulaciones y necesidades dietéticas diana. Estos macronutrientes la mayoría de las veces se formulan dentro de cualquiera de los intervalos calóricos (realizaciones A-D) descritos en la siguiente tabla

Nutriente (% de Calorías)	Realización A	Realización B	Realización C	Realización D
Carbohidrato	0-98	2-96	10-75	30-50
Grasa	0-98	2-96	20-85	35-55
Proteína	0-98	2-96	5-70	15-35

35 * Cada valor numérico va precedido por el término "aproximadamente"

Ingredientes Opcionales

40 Las composiciones nutricionales que comprenden el HMB pueden comprender además otros ingredientes opcionales que pueden modificar las características físicas, nutricionales, químicas, hedónicas o de procesamiento de los productos o servir como componentes farmacéuticos o nutricionales adicionales cuando se usan en la población deseada. Muchos de estos ingredientes opcionales se conocen o son adecuados de otra manera para uso en otras composiciones nutricionales y también pueden usarse en las composiciones nutricionales descritas en el presente documento, siempre que dichos ingredientes opcionales sean seguros y eficaces para la administración oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros ingredientes en la forma de producto seleccionada.

45 Los ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opciones incluyen conservantes, antioxidantes, agentes emulsionantes, tampones, fructooligosacáridos, picolinato de cromo, activos farmacéuticos, nutrientes adicionales como se describe en el presente documento, colorantes, aromatizantes, agentes espesantes y estabilizantes, y similares.

50 Las composiciones pueden comprender además vitaminas o nutrientes relacionados, de los que los ejemplos no limitantes incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, carotenoides, niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones pueden comprender además minerales, de los que los ejemplos no limitantes incluyen fósforo, magnesio, calcio, hierro, cinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, selenio, cloruro y combinaciones de los mismos.

- 5 Las composiciones también pueden incluir uno o más agentes aromatizantes o enmascaradores. Los agentes aromatizantes o enmascaradores adecuados incluyen edulcorantes naturales y artificiales, fuentes de sodio tales como cloruro sódico, e hidrocoloides tales como goma guar, goma de xantano, carragenina, goma de gelano, goma arábica y combinaciones de los mismos.

10 Métodos de Fabricación

Las composiciones líquidas nutricionales que contienen HMB pueden fabricarse por cualquier método conocido o adecuado de otra manera para fabricar líquidos nutricionales, incluyendo emulsiones tales como emulsiones nutricionales basadas en leche.

- 15 En un proceso de fabricación adecuado, se prepara un líquido nutricional usando al menos tres suspensiones separadas, incluyendo una suspensión de proteína en grasa (PIF), una suspensión de carbohidrato-mineral (CHO-MIN) y una suspensión de proteína en agua (PIW). La suspensión PIF se forma calentando y mezclando los aceites seleccionados (por ejemplo aceite de canola, aceite de maíz, etc.) y después añadiendo un emulsionante (por ejemplo lecitina), vitaminas solubles en grasa y una parte de la proteína total (por ejemplo, concentrado de proteína de la leche, etc.) con calor y agitación continuos. La suspensión CHO-MIN se forma añadiendo con agitación en caliente a agua: minerales (por ejemplo, citrato potásico, fosfato dipotásico, citrato sódico, etc.), oligoelementos y ultraoligoelementos (premezcla TM/UTM), agentes espesantes o de suspensión (por ejemplo, Avicel, gelano, carragenina) y HMB. La suspensión CHO-MIN resultante se mantiene durante 10 minutos con calor y agitación continuos antes de añadir los minerales adicionales (por ejemplo, cloruro de potasio, carbonato de magnesio, yoduro potásico, etc.) y/o carbohidratos (por ejemplo, fructooligosacárido, sacarosa, jarabe de maíz, etc.). Después se forma la suspensión PIW mezclando con calor y agitación la proteína restante (por ejemplo, caseinato sódico, concentrado de proteína de soja, etc.) en agua.

- 30 Las suspensiones resultantes después se mezclan con agitación en caliente y el pH se ajusta al intervalo deseado, típicamente de 6,6 a 7,0, después de lo cual la composición se somete a un procesamiento de corto tiempo a alta temperatura (HTST) durante el cual la composición se trata térmicamente, se emulsiona y homogeneiza, y después se deja enfriar. Se añaden vitaminas solubles en agua y ácido ascórbico, el pH se ajusta de nuevo al intervalo deseado si es necesario, se añaden aromatizantes y se añade agua para conseguir el nivel total de sólidos deseado. La composición después se envasa asépticamente para formar una emulsión nutricional envasada asépticamente, o la composición se añade a recipientes estables frente la esterilización en retorta y después se somete a esterilización en retorta para formar emulsiones nutricionales esterilizadas en retorta.

- 40 Los procesos de fabricación para las emulsiones nutricionales pueden realizarse en formas distintas de las establecidas en el presente documento sin apartarse del espíritu y alcance de la presente divulgación. Por lo tanto, las presentes realizaciones deben considerarse a todos los respectos ilustrativas y no restrictivas y debe considerarse que todos los cambios y equivalentes también entran dentro de la descripción de la presente divulgación.

- 45 El sólido nutricional, tal como un polvo nutricional secado por pulverización, puede prepararse por cualquier colección de técnicas conocidas o eficaces de otra manera, adecuadas para fabricar y formular un polvo nutricional secado por pulverización.

- 50 La etapa de secado por pulverización, de forma similar, puede incluir cualquier técnica de secado por pulverización que sea conocida o adecuada de otra manera para uso en la producción de polvos nutricionales. Se conocen muchos métodos y técnicas de secado por pulverización diferentes para uso en el campo de la nutrición, siendo todos ellos adecuados para uso en la fabricación de los polvos nutricionales secados por pulverización de la presente memoria.

- 55 Un método para preparar polvo nutricional secado por pulverización comprende formar y homogeneizar una suspensión o líquido acuoso que comprende HMB, y opcionalmente proteína, carbohidrato y grasa, y después secar por pulverización la suspensión o líquido para producir un polvo nutricional secado por pulverización. El método puede comprender además la etapa de secado por pulverización, mezcla en seco o adición de otra manera de ingredientes nutricionales adicionales, incluyendo uno cualquiera o más de los ingredientes descritos en el presente documento, al polvo nutricional secado por pulverización.

- 60 Los métodos de fabricación preferentemente se formulan con HMB de calcio, que la mayoría de las veces se formula como HMB de calcio monohidrato, como la fuente de HMB para uso en los métodos.

65

Métodos de uso

Las composiciones que incluyen HMB como se describe en el presente documento pueden administrarse a individuos generalmente, incluyendo adultos, adultos de edad avanzada, niños pequeños, niños y adolescentes, específicamente, para mejorar la cognición generalmente, o para tratar una enfermedad o afección cognitiva específica, tal como una enfermedad cognitiva asociada con una enfermedad neurodegenerativa en un adulto de edad avanzada. El individuo puede estar generalmente sano, o puede padecer (o tener riesgo de padecer) declive cognitivo, deterioro cognitivo (incluyendo deterioro cognitivo leve (MCI)), fallos de memoria, generalmente problemas de recuerdo, trastornos cognitivos o una enfermedad neurodegenerativa tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia, esclerosis lateral amiotrófica, ictus y esquizofrenia. Con respecto a los niños pequeños, niños y adolescentes específicamente, las composiciones que contienen HMB pueden mejorar la función cognitiva general y el desarrollo cerebral.

Las composiciones nutricionales que contienen HMB mejoran la función neural en individuos, incluyendo adultos de edad avanzada que pueden beneficiarse sustancialmente de la mejor función neural, ya que la función neural generalmente se reduce con la edad. Específicamente, los adultos de edad avanzada que padecen disfunción neural pueden beneficiarse particularmente de las composiciones que contienen HMB.

En realizaciones específicas, el individuo que recibe la composición que contiene HMB puede ser un adulto de edad avanzada que tiene o con riesgo de desarrollar un trastorno cognitivo o con riesgo de desarrollar un declive cognitivo o un deterioro cognitivo (incluyendo MCI). Los individuos "con riesgo" de desarrollar declive cognitivo o un trastorno o deterioro cognitivo incluyen individuos que tienen una forma específica de un gen denominado APOE-e4, hipertensión, diabetes mellitus, depresión, alta presión sanguínea, colesterol elevado, y/o historia familiar de declive cognitivo, deterioro cognitivo y/o trastorno/enfermedad cognitiva debida a la edad.

Los métodos descritos en el presente documento que utilizan las composiciones que contienen HMB están destinados además a proporcionar al individuo, después de la administración de dichas composiciones, más típicamente después del uso diario durante un periodo de tiempo prolongado de al menos un año, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 10 años, incluyendo de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 1 año, e incluyendo además de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 6 meses, uno o más de: (1) soporte y mantenimiento de la función neural de adultos y adultos de edad avanzada; (2) mejora de la función neural en adultos y adultos de edad avanzada; (3) neuroprotección en adultos y adultos de edad avanzada; (4) prevención/tratamiento de enfermedades cognitivas con una enfermedad neurodegenerativa en adultos y adultos de edad avanzada; (5) prevención/tratamiento del declive cognitivo o deterioro cognitivo en adultos y adultos de edad avanzada; y (6) mejora de la capacidad cognitiva de niños pequeños, niños y adolescentes.

Los productos nutricionales pueden administrarse por vía oral cuando sea necesario para proporcionar el nivel deseado de nutrición, más típicamente en forma de una a dos raciones al día, en una o dos o más dosis divididas al día, por ejemplo, variando típicamente los tamaños de las raciones de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 ml, incluyendo de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 ml e incluyendo de aproximadamente 190 ml a aproximadamente 240 ml.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas y/o características de las composiciones nutricionales que contienen HMB y los métodos de la presente divulgación. Los ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar y no deben considerarse limitaciones de la presente divulgación, ya que son posibles muchas variaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación. Todas las cantidades ejemplificadas son porcentajes en peso basándose en el peso total de la composición, a menos que se especifique otra cosa.

Las composiciones que contienen HMB ejemplificadas son productos nutricionales preparados de acuerdo con métodos de fabricación bien conocidos en la industria de la nutrición para preparar emulsiones nutricionales y polvos nutricionales secados por pulverización.

Ejemplos 1-5

Los Ejemplos 1-5 ilustran polvos que contienen HMB nutricionales secados por pulverización adecuados para uso en los métodos de la presente divulgación, cuyos ingredientes se indican en la tabla proporcionada a continuación. Estos productos se preparan por métodos de secado por pulverización en lotes separados, y se reconstituyen con agua antes del uso a las concentraciones de ingredientes diana deseadas. Todas las cantidades de ingredientes se indican como kg por lote de 1000 kg de producto, a menos que se especifique otra cosa.

ES 2 421 187 A1

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Maltodextrina	436,7	436,7	436,7	436,7	436,7
Sacarosa	145,5	145,5	145,5	145,5	145,5
Caseinato Cálcico	129,1	129,1	129,1	129,1	129,1
Proteína de Soja Aislada	57,7	57,7	57,7	61,7	57,7
Polvo de FOS	33,6	33,6	33,6	33,6	32,6
Aceite de Girasol HO	59,9	55,5	61,24	57,2	62,58
HMB de Calcio	31,6	34,6	28,6	27,6	32,6
Aceite de Canola	55,1	53,7	56,4	52,42	57,78
Aceite de Soja	26,7	26,0	27,37	25,36	28,04
Citrato Potásico	10,3	10,3	10,3	10,3	10,3
Citrato Sódico	5,8	5,8	5,8	5,8	5,8
Cloruro Potásico	5,2	5,2	5,2	5,2	5,2
Cloruro Magnésico	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Hidróxido Potásico	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Fosfato Sódico Dibásico Dihidrato	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Cloruro Sódico	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Cloruro de Colina	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Saporífero	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Fosfato Sódico Monobásico Monohidrato	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
Fosfato Potásico Dibásico Trihidrato	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Saporífero	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Premezcla de vitaminas	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Palmitato de Ascorbilo	0,243	0,243	0,243	0,243	0,243
Ácido Ascórbico	0,240	0,240	0,240	0,240	0,240
Antioxidante	0,116	0,116	0,116	0,116	0,116
Sulfato Ferroso	0,092	0,092	0,092	0,092	0,092
Premezcla de Vitaminas	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065
Sulfato de Cinc Monohidrato	0,057	0,057	0,057	0,057	0,057
Sulfato de Manganeseo	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
Mezcla Mineral de Sulfato de Cobre	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
Beta Caroteno	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Cloruro de Cromo	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Molibdato Sódico	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012
Yoduro Potásico	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Selenita Sódica	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004	0,0004
Ácido Cítrico	CN	CN	CN	CN	CN
Hidróxido Potásico	CN	CN	CN	CN	CN
Sulfato de Magnesio Seco	CN	CN	CN	CN	CN
Fosfato Tricálcico Ultramicronizado	CN	CN	CN	CN	CN
Ácido Ascórbico	CN	CN	CN	CN	CN

CN = Cuando sea necesario

Ejemplos 6-10

- 5 Los Ejemplos 6-10 ilustran realizaciones de emulsión nutricional que contiene HMB de la presente divulgación, cuyos ingredientes se presentan en la tabla proporcionada a continuación. Todas las cantidades se presentan como kg por lote de 1000 kg de producto, a menos que se especifique otra cosa.

Ingrediente	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10
Agua	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Sacarosa	89,3	89,3	89,3	89,3	89,3
Maltodextrina	29,7	29,7	29,7	29,7	29,7
Caseinato Sódico	25,9	25,9	25,9	25,9	25,9
Caseinato de Proteína de Leche	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1
Aislado de Proteína de Soja	11,9	11,9	9,9	12,9	13,9
Citrato Potásico	7,9	7,9	7,9	7,9	7,9
Aceite de Soja	11,1	9,9	11,4	10,7	11,6
HMB de Calcio	6,7	7,7	8,7	5,7	4,7
Aceite de Canola	10,2	10,0	10,5	9,8	10,7
Aceite de Maíz	9,3	9,1	9,6	8,9	9,8
Concentrado de Proteína de Suero	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

ES 2 421 187 A1

Fosfato de Magnesio Dibásico	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Saporífero	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Avicel	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Lecitina de Soja	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Fosfato Sódico Dibásico Dihidrato	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Fosfato Potásico Dibásico	0,985	0,985	0,985	0,985	0,985
Cloruro Potásico	0,729	0,729	0,729	0,729	0,729
Cloruro de Colina	0,480	0,480	0,480	0,480	0,480
Ácido Ascórbico	0,469	0,469	0,469	0,469	0,469
Carbonato Cálcico	0,451	0,451	0,451	0,451	0,451
Saporífero	0,450	0,450	0,450	0,450	0,450
Crema Láctea N&A	0,450	0,450	0,450	0,450	0,450
Premezcla UTM/TM	0,367	0,367	0,367	0,367	0,367
Hidróxido Potásico al 45%	0,323	0,323	0,323	0,323	0,323
Carragenina	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Premezcla de Vitaminas Soluble en Agua	0,185	0,185	0,185	0,185	0,185
Premezcla de Vitaminas DEK	0,067	0,067	0,067	0,067	0,067
Cloruro Sódico	0,060	0,060	0,060	0,060	0,060
Goma de Gelano	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
Palmitato de Vitamina A	0,0082	0,0082	0,0082	0,0082	0,0082
Vehículo de Aceite de Maíz	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.	C.S.
Vitamina D ₃	399 mg	399mg	399 mg	399 mg	399 mg
Yoduro Potásico	194 mg	194mg	194 mg	194 mg	194 mg

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de beta-hidroxi-beta metilbutirato para fabricar una composición que comprende una cantidad de beta-hidroxi-beta metilbutirato eficaz para mejorar la cognición en un adulto de edad avanzada.
2. El uso según la reivindicación 1, en el que el adulto de edad avanzada padece un declive cognitivo o una disfunción neural.
- 10 3. Uso de beta-hidroxi-beta metilbutirato para fabricar una composición que comprende una cantidad de beta-hidroxi-beta metilbutirato eficaz para tratar una enfermedad cognitiva asociada con una enfermedad neurodegenerativa en un adulto de edad avanzada.
- 15 4. El uso según la reivindicación 3, en el que la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia, esclerosis lateral amiotrófica, ictus y esquizofrenia.
5. Uso de beta-hidroxi-beta metilbutirato para fabricar una composición que comprende una cantidad de beta-hidroxi-beta metilbutirato eficaz para aumentar la función cognitiva de un niño pequeño, niño o adolescente.
- 20 6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5, en el que se administra ácido beta-hidroxi-beta metilbutirato diariamente al adulto de edad avanzada, niño pequeño, niño o adolescente.
- 25 7. El uso según la reivindicación 6, en el que se administra de aproximadamente 0,1 g/día a aproximadamente 10 g/día de beta-hidroxi-beta metilbutirato al adulto de edad avanzada, niño pequeño, niño o adolescente.
8. El uso según la reivindicación 6, en el que se administra de aproximadamente 0,1 g/día a aproximadamente 5 g/día de beta-hidroxi-beta metilbutirato al adulto de edad avanzada, niño pequeño, niño o adolescente.
- 30 9. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en el que la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste en un polvo nutricional, una emulsión nutricional y un líquido transparente.
10. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 5, en el que el beta-hidroxi-beta metilbutirato se administra durante un periodo de al menos un año.

35



- ②① N.º solicitud: 201230275
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.02.2012
 ③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/19** (2006.01)
A23L1/305 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
E	WO 2012112419 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 23/08/2012, todo el documento.	1-10
X	WO 2006062424 A2 (SGP & SONS AB) 15/06/2006, página 6, línea 30 – página 7, línea 14; reivindicación 16.	1-10
A	US 2005215640 A1 (BAXTER JEFFREY H et al.) 29/09/2005, párrafos [0022]-[0026]; [0097]; reivindicación 7.	1-10
A	US 6291525 B1 (NISSEN STEVEN L) 18/09/2001, todo el documento.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
 Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
 A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
 P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
 E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.05.2013

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A23L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.05.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-10	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-10	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2012112419 A1 (ABBOTT LABORATORIES)	23.08.2012
D02	WO 2006062424 A2 (SGP & SONS AB)	15.06.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere al uso de beta-hidroxi-beta metilbutirato para fabricar una composición que comprende una cantidad de beta-hidroxi-beta metilbutirato eficaz para mejorar la cognición en un adulto de edad avanzada, tratar una enfermedad cognitiva asociada con una enfermedad neurodegenerativa en un adulto de edad avanzada, así como para aumentar la función cognitiva de un niño pequeño, niño o adolescente.

El documento D01 divulga métodos para mejorar el desarrollo cerebral y la función cognitiva empleando beta-hidroxi-beta metilbutirato. En las reivindicaciones se detallan métodos para la mejora de la cognición en un adulto de edad avanzada, el tratamiento de una enfermedad cognitiva asociada a una enfermedad neurodegenerativa en un adulto de edad avanzada, y el aumento de la función cognitiva de un niño pequeño, niño o adolescente.

El documento D02 divulga el uso de beta-hidroxi-beta metilbutirato para fabricar composiciones útiles en el mantenimiento del desarrollo óptimo del sistema nervioso central y sus estructuras neuronales y sinápticas (reivindicación 16).

Si bien la fecha de publicación de D01 (23.08.2012) es posterior a la fecha de presentación de la presente solicitud (23.02.2012), se considera que este documento forma parte del estado de la técnica según el Artículo 6.3 L.P., dado que su fecha de presentación (13.02.2012) es anterior a la fecha de presentación de la solicitud.

Así, a la vista de lo divulgado en los documentos citados, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-10 de la solicitud no es nueva (Artículo 6.1 L.P.).