

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 345**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A23L 2/52 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/201 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 11195555 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2436275**

54 Título: **Composición lipídica para mejorar la función cerebral**

30 Prioridad:

26.06.2007 WO PCT/NL2007/050306

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

02.12.2013

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
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 2 432 345 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 mejorar 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 mejorar la función cerebral en un mamífero, en particular en las personas mayores.

10

Antecedentes

15

[0002] El sistema nervioso, en particular el cerebro, desempeña un papel esencial en la vida de un mamífero. Por ejemplo, las funciones cognitivas, emocionales, sociales, sensoriales, motrices están principalmente determinadas por el cerebro. En la sociedad occidental, cada vez se están reconociendo más enfermedades, trastornos y problemas relacionados con un funcionamiento apropiado del cerebro. Los jóvenes experimentan cada vez más daños en el cerebro, por ejemplo debido a intoxicaciones tales como el abuso del alcohol o de las drogas, debido a traumas tales como el daño cerebral traumático (TBI), por ejemplo, como resultado de accidentes deportivos, accidentes laborales, accidentes de coche y similares o desnutrición sistemática. También durante el envejecimiento ocurren diferentes deletéreos cambios en el sistema nervioso y en particular en el cerebro. El mal funcionamiento del cerebro es, por lo tanto, especialmente un problema en las personas mayores y más en particular en las personas mayores desnutridas o frágiles. En este grupo, se observan, de forma relativamente frecuente, diferentes enfermedades y trastornos que están asociados o que encuentran su causa en un sistema nervioso que funciona mal. Ejemplos son varias formas de demencia, tales como la demencia vascular, la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos Lewy, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, trastornos del humor, tales como las diferentes formas de depresión, pero también otras enfermedades o trastornos tales como el comportamiento anormal, por ejemplo durante la vida cotidiana, la retirada de los eventos sociales y la indecisión.

20

25

30

[0003] Se han usado muchas mezclas de lípidos en la producción de alimentos para mejorar la función cerebral. Por ejemplo, la WO 2006/118665 divulga un método de reducción de la agregación proteínica en el cerebro de un mamífero mediante el aumento de los niveles de cetona endógena. Esto se puede conseguir mediante la administración de ácidos grasos de cadena media (MCT) y una cantidad baja 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 peso corporal al día para tratar la enfermedad de Alzheimer. No obstante, se conoce generalmente que la administración de altas dosis de MCT puede provocar malestar gastrointestinal. Además, la administración de MCT produce un efecto de saciedad que puede reducir la cantidad que se consume de comidas posteriores. Esto suele ser indeseable en personas enfermas o personas mayores. También el carácter cetogénico de los MCT reduce con el tiempo, lo que exigiría el consumo de cantidades siempre en aumento de MCT para obtener el mismo efecto cetogénico. Además, el consumo de MCT puede producir aumento de los niveles en plasma de, por ejemplo, triglicéridos, lo que es indeseable en personas que tienen riesgo de desarrollar trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares, tales como las personas mayores y personas obesas.

35

40

45

[0004] La EP 1282365 divulga el uso de una mezcla que comprende ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (LCPUFA ω -3) y fosfolípidos junto con vitaminas B específicas para tratar enfermedades vasculares y demencia. La JP 10136937 divulga un alimento nutricional total que comprende ácido docosahexanoico, ácido eicosapentanoico y ácido linoleico para la activación de la función de las células encefálicas.

50

55

60

[0005] Las 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 PCL ω -3 y 0-3 % en peso de otros ácidos grasos para el tratamiento de dislipidemias. La EP 1216041 divulga el uso de una cantidad alta (35-70 % en peso) de una mezcla de lípidos con 25-70 % en peso de MCT y ω -6/ ω -3 = 2-7:1 en la producción de un producto alimenticio para el tratamiento de la sepsis o choque inflamatorio. La WO 2003/013276 divulga el uso de 30-70 % en peso de una mezcla de lípidos que es rica en ácido oleico (50-70 % en peso) y cantidades específicas de ácidos grasos ω -6 y 1-10 % en peso ácidos grasos ω -3 para aumentar los niveles de lípido intramiocelular en las células musculares, que se reivindica que es beneficioso para los atletas de resistencia. 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 ácidos grasos saturados de cadena larga se describe para disminuir la acumulación de lípidos intramiocelulares en un individuo. La EP 0175468 divulga el uso de una mezcla de ácido docosahexanoico, ácido eicosapentanoico y ácido gamma-linolénico (un ácido graso ω -6) para el tratamiento contra el cáncer.

65

[0007] Por lo tanto, existe una necesidad de composiciones nutricionales o farmacéuticas que sean adecuadas para su uso enteral por un paciente que necesite un soporte de la función cerebral, que no tengan las desventajas de las

composiciones de la técnica anterior, que demuestren un efecto rápido y que sean convenientes para su uso y agradables al gusto.

5 [0008] Los inventores 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 el soporte de la función cerebral, en particular en las personas mayores.

Descripción de la invención

10 [0009] La invención se refiere a una fracción lipídica para el soporte de la función cerebral, el tratamiento de trastornos o enfermedades neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer, y la reducción en la función cognitiva, donde la fracción lipídica comprende una o más fuentes de ácido hexanoico y/o ácido octanoico, una fuente de ácido eicosapentanoico y más de 0,4 g de ácido α -linolénico por 100 g de ácidos grasos de la fracción lipídica.

15 [0010] La fracción lipídica se puede utilizar para producir un producto farmacéutico o nutricional. Tal producto es adecuado para la administración enteral a un paciente que necesita soporte de su función cerebral. Preferiblemente, el producto comprende algunos antígenos, tales como proteínas o péptidos y similares, que hacen que el producto sea inadecuado para la administración parenteral. Por lo tanto, la invención se refiere a un producto farmacéutico o nutricional que comprende la fracción lipídica según la invención. El producto se puede usar como suplemento y puede tener una forma líquida, semi-líquida o sólida.

20 [0011] Las formas líquidas del producto tal y como se reivindica se pueden fabricar con viscosidad baja, lo que las hace adecuadas para la administración por tubo a un paciente. La viscosidad de la forma líquida es por lo tanto baja, preferiblemente menor de 40, más preferiblemente 6-30 mPa.s a 20 °C, medida a una velocidad de cizalladura de 100 sec^{-1} . Por lo tanto, la invención se refiere en particular al uso de una composición que comprende 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 cizalladura de 100 sec^{-1} .

30 [0012] 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. Es importante que a pesar de la inclusión de todos estos ingredientes, el valor osmótico permanezca por debajo de 500, más preferiblemente 200-470 mOsm por kg de producto en el producto, para aumentar la adaptabilidad y aumentar el soporte cerebral especialmente en pacientes mayores. Con esta medida se evita el malestar gastrointestinal. Estos valores de osmolalidad son aplicables también a productos que tienen un pH entre 3,8 y 7 y que son aromatizados. Estas propiedades son importantes para conseguir mayor palatabilidad del producto y una adaptabilidad excelente con los protocolos de administración recomendados a más largo plazo. Por lo tanto, la invención se refiere en particular al uso de una composición que comprende 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.

40 [0013] Los productos listos para el consumo que tienen un nivel lipídico por encima de 45 % en peso, preferiblemente más de 55 % en peso, de la forma más preferible más de 60 % en peso, hasta por ejemplo 75 % en peso, tendrán preferiblemente un contenido de masa seca más alto por dosis unitaria que los productos convencionales. La buena adaptabilidad a los 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 producto listo para su uso. Ejemplos de tales productos son helado, pudín y barras, que se conocen en la técnica.

50 [0014] Los productos, en particular productos líquidos, tendrán una densidad energética superior a 0,9 kcal/ml, preferiblemente 1-7 kcal/ml (4,2-29,4 kJ/ml) y de la forma más preferible 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 que comprende la fracción lipídica según la invención, con una densidad energética superior a 0,9 kcal/ml, preferiblemente 1-7 kcal/ml (4,2-29,4 kJ/ml) y de la forma más preferible 2,4-6,5 kcal/ml (10,1-27,3 kJ/ml).

55 [0015] La fracción lipídica, tal y como se describe más adelante en detalle, se ha desarrollado para soportar completamente la función cerebral. El estado nutricional de las células neuronales, en particular de las neuronas, los astrocitos y las células gliales se mejora contra las mezclas de lípidos de la técnica anterior. Tal estado se puede controlar, por ejemplo, midiendo la atrofia de las células cerebrales, por ejemplo aplicando métodos de MRI (formación de imágenes por resonancia magnética) tal y como se conocen en la técnica, o determinando las propiedades bioquímicas o fisiológicas del cerebro, por ejemplo aplicando PET (tomografía de emisión de positrón), análisis de composición del líquido cefalorraquídeo o tomografía de emisión de fotón único (SPECT).

65 [0016] La fracción lipídica comprende al menos 0,4, preferiblemente 1-12 por ciento en peso (% en peso) de ácido α -linolénico (aLA), y preferiblemente al menos 0,4, preferiblemente 1-20 % en peso de ácido eicosapentanoico (EPA) basado en la suma de ácidos grasos presentes en esa fracción. Fuentes adecuadas para aumentar la cantidad de aLA incluyen aceite de canola y aceite de semilla de lino.

ES 2 432 345 T3

5 [0017] 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 presentes en esa fracción y donde la proporción en peso de DHA a EPA está preferiblemente en el rango de 0,2-7, más preferiblemente de 0,8-4. La inclusión de estas cantidades de DHA en la mezcla de lípidos mejorará el estado nutricional de las células cerebrales.

10 [0018] 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 linoléico y preferiblemente más de 3 g, preferiblemente de 4-20 g de ácido hexanoico y preferiblemente más de 4 g, preferiblemente de 5-20 g de ácido octanoico por cada 100 g de todos los ácidos grasos. La inclusión de todos estos ácidos grasos en estas cantidades no sólo mejora el estado nutricional sino que también puede influir en las demás propiedades de las células cerebrales, de manera que se puede observar un soporte neto de la función cerebral.

15 [0019] La cantidad en peso de ácido α -linoléico es preferiblemente de 0,3-1 veces la cantidad en peso de ácido linoleico en la fracción lipídica. Los inventores creen que la cantidad relativamente alta de ácido α -linoléico en comparación con el ácido linoleico no se debe a un efecto directo sobre las células cerebrales sino que funciona indirectamente, a pesar de la naturaleza temprana del efecto que se observa.

20 [0020] La fracción lipídica preferiblemente comprende 10-60, más preferiblemente 25-45, de la forma más preferible 28-40 g de triglicéridos de cadena media (MCT) por cada 100 g de la fracción lipídica presente en el producto (o las mismas cantidades de ácidos grasos de cadena media en 100 g de todos los ácidos grasos). Siguiendo las pautas posológicas para el producto, resulta en una dosis inferior a 0,5 g de MCT por kg de peso corporal al día para prevenir el malestar gastrointestinal.

25 [0021] 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. Los mejores resultados en términos de soporte de la función cerebral se obtienen con ácidos grasos lineales con 6, 7 u 8 átomos de carbono y la cantidad en peso de la suma de estos ácidos grasos en comparación con la suma de la cantidad en peso de 9 y 10 átomos de carbono debería preferiblemente ser más de 2,5.

30 [0022] Las mejores fuentes de ácidos grasos de cadena media son MCT o fracciones seleccionadas ricas en ácidos grasos de cadena media a partir de aceite de coco, lípidos o mantequilla de leche, aceite de nuez de palma o aceite de palma. Las fuentes proporcionan triglicéridos con un alto contenido en ácido hexanoico (C6:0) y ácido octanoico (C8:0) y también pueden comprender C10:0 u otros ácidos grasos. Es importante que las dosis de C6:0 y C8:0 se cumplan, al igual que los demás requisitos para la mezcla de lípidos. Esto puede suponer el uso de fuentes de MCT que tienen un nivel bajo de C10:0. En particular, tales MCT comprenden menos de 20 % en peso de C10:0, preferiblemente menos de 15 % en peso del ácido graso presente en ese aceite de MCT. La cantidad total de ácidos grasos C10 es preferiblemente menor de 10 % en peso de todos los ácidos grasos de la composición, más preferiblemente menor de 7 % en peso.

35 [0023] También se pueden obtener buenos resultados cuando se usa al menos una fuente de ácido hexanoico y/o ácido octanoico que proporcione 45-100 % en peso de ácido hexanoico y/o ácido octanoico, basada en la cantidad total de ácidos grasos presentes en esa fuente y donde esa fuente no sea aceite de triglicérido de cadena media (MCT). Tales fuentes incluyen di- o monoglicéridos que comprenden uno o dos ácidos grasos saturados que tienen un número de carbono de 6-10. El uso de tales ingredientes aumenta la palatabilidad y reduce el malestar gastrointestinal después del consumo de la dosis de un bolo de 40 g de lípidos. Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de una fracción lipídica que comprenda una fuente de di- y monoglicéridos, dicha fuente proporciona de 45-100 % en peso de ácido hexanoico y/o ácido octanoico, basado en la cantidad total de ácidos grasos, para mejorar la función cerebral.

40 [0024] La fracción lipídica comprende preferiblemente al menos 6 % en peso de fosfolípidos o lisofosfolípidos. Esto reduce el riesgo de malestar gastrointestinal de un producto rico en triglicéridos que comprende ácidos octanoicos y hexanoicos. También facilita la biodisponibilidad de los oligoelementos y vitaminas.

45 [0025] La fracción lipídica aporta preferiblemente más del 45%, más preferiblemente 48-70 % de la energía del producto después de la 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 nutricional, minerales y vitaminas presentes en el producto. A pesar del hecho de que estos productos comprenden una cantidad relativamente alta de lípidos, y en particular de MCT, la administración de los mismos no produce los efectos secundarios negativos que se han observado frecuentemente en los productos altos en grasas de la técnica anterior. Estos efectos secundarios incluyen fuerte saciedad, malestar gastrointestinal, tal como náuseas y diarrea, pero también incluyen impartición de la disponibilidad de otros componentes en el producto tales como vitaminas, oligoelementos e índices de digestión disminuidos de proteínas y carbohidratos. Estas ventajas se cree que se deben a la selección de la mezcla de lípidos solo y en combinación con la selección de la naturaleza de los otros componentes del producto.

[0026] 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 PCL ω -3 (PCL ω -3 siendo definidos como ácidos grasos ω -3 con al menos dos enlaces de carbono-carbono insaturado y al menos 20 átomos de carbono).

5 [0027] La cantidad de ácidos grasos libres es preferiblemente menor de 2 % en peso, más preferiblemente menor de 1 % en peso en la mezcla de lípidos para minimizar el malestar gastrointestinal.

10 [0028] La fracción lipídica se define como parte del producto listo para su uso que se obtiene por extracción de ese producto con un solvente adecuado que utiliza el método aceptado para ese producto particular, como se publica en la AOAC (organización americana de químicos analíticos), manual publicado en 1995. La fracción lipídica comprende también de ese modo fosfolípidos, glicolípidos, ceramidas, mono-, di- y triglicéridos, etc.

15 [0029] Preferiblemente, la fracción lipídica se usa en combinación con una fracción de nucleótido en el producto para el soporte de la función cerebral. Los mejores resultados en eficacia y bajos efectos secundarios no deseados se obtienen cuando la fracción de nucleótido comprende una fuente de uridina o de citidina.

20 [0030] La fuente de uridina se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en uracilo, uridina, formas de fosfato de uridina, tales como monofosfato, difosfato o trifosfato de uridina, sus sales y los ésteres de uridina o sus fosfatos con ácidos carboxílicos en forma monomérica o forma polimérica. En particular, aquellos derivados de uridina son eficaces, donde la uridina ha sido acilada con ácido acético, ácido n-caproico, ácido caprílico o ácido n-cáprico, porque estos aumentan la biodisponibilidad de la fuente de uridina. Métodos para reaccionar estos ácidos grasos de cadena media a uridinas, por ejemplo a la posición 5' de la uridina, se conocen en la técnica *per se* para otros ácidos grasos y comprenden métodos de acilación convencionales.

25 [0031] La invención también se refiere a composiciones que contienen 0,05-100 % en peso, especialmente 0,2-10 % en peso de estos acilados C6-C10 de uridina, el resto es alimento o componente apto para su uso alimentario, que especialmente puede comprender 1-75 % en peso de una fracción lipídica. La invención también se refiere a una mezcla de acilados de uridina C6-C10 con una composición lipídica en una proporción en peso entre 1:200 y 1:1, especialmente entre 1:60 y 1:3.

30 [0032] Las dosis que se deben administrar se dan como UMP. La cantidad de otra fuentes de uracilo se pueden calcular tomando el equivalente molar de la cantidad UMP.

35 [0033] De forma similar, la fuente de citidina se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en citidina, sus fosfatos, sus sales y ésteres de citidina. También, al igual que para el uracilo, las dosis entre varias formas de citidina se pueden comparar y calcular una en la otra.

40 [0034] Para obtener una mayor mejora de la función cerebral, la suma de la cantidad en peso de uridina, calculada a equivalentes de uracilo, citidina, calculada a citosina es al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces la cantidad en peso de adenina, guanina, timina, inosina u otras nucleobases.

45 [0035] Se obtiene la mejor eficacia y se obtienen menos efectos secundarios no deseados cuando la dosis de UMP o CMP es por 100 ml de producto listo para su uso en al menos 40 mg, preferiblemente 50-6000, más preferiblemente 60-1000 mg. De la forma más preferible 70-600 mg de UMP se incluye por 100 g de preparado listo para su uso. La cantidad que se debe usar por 100 g de fracción lipídica está preferiblemente en 100 mg, más preferiblemente 200 mg - 20 g, de la forma más preferible 400 mg - 10 g por 100 g de lípido. Preferiblemente, el producto comprende una fracción de fibra que comprende fibras nutricionales de calidad alimenticia. Más preferiblemente, la fibra comprende más de 10 % en peso, especialmente más de 20 % en peso de material indigerible oligomérico que tiene una longitud de cadena de 3 a 20 unidades de sacáridos. En particular, cuando la mezcla de fibra comprende (p. ej., al menos 10 % en peso) de oligosacáridos de arabanos, mananos, ácidos urónicos (p. ej., galacturonanos) o galactanos o mezclas derivadas, se observan tales beneficios. 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 rango de 500-10 800 (= DP 3-60). Se obtienen aún mejores resultados cuando la fracción de fibra comprende una mezcla de oligosacáridos (3-20 unidades) y fibras poliméricas que tienen una longitud de cadena superior a 60 unidades de sacáridos, y posiblemente fibras poliméricas de longitud intermedia (20-60 unidades). Las fibras poliméricas incluyen fibras de tipo celulosa y hemicelulosa, tales como las de los guisante y la soja. Los oligosacáridos adecuados son oligosacáridos sintéticos tales como los galactooligosacáridos, o fibras naturales hidrolizadas, tales como la fibra de la remolacha hidrolizada o del guar hidrolizado o la pectina hidrolizada o mezclas derivadas. Para obtener mejores resultados, la cantidad en peso de fibra en el producto debería ser 0,04-2, preferiblemente 0,07-1, más preferiblemente 0,1-0,8 veces la cantidad en peso de los lípidos presentes en el producto. El malestar gastrointestinal y el perfil de lípido postprandial mejora significativamente cuando la mezcla de fibra se incluye en la fórmula enriquecida con MCT.

65 [0036] Otros componentes que se incluyen de manera beneficiosa son carnitina, vitaminas, oligoelementos, minerales, tales como los conocidos 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. El ácido fólico debería estar incluido por 100 ml de producto listo para su uso en una cantidad de 50-500 μ g, la vitamina B6 en una cantidad de 0,5-5 mg y la vitamina B12 en 0,8-100 μ g, 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 de vitamina B6 y/o 8-2000 µg de vitamina B12 por 100 g de lípido.

5 [0037] Las fuentes de carnitina adecuadas incluyen L-carnitina o las carnitinas de acilo conocidas en la técnica, tales como la carnitina de acetil, butiril, isobutiril o propionil. Las dosis adecuadas son 2-100, preferiblemente 10-80 mg por 100 ml de producto listo para su uso o por unidad de dosificación diaria.

10 [0038] El producto puede comprender además material proteináceo y carbohidratos digeribles. La cantidad de carbohidratos digeribles es preferiblemente inferior a 50%, más preferiblemente 5-45%, de la forma más preferible 10-40 % del contenido energético total.

15 [0039] El producto se puede usar en una cantidad de 50-400 ml, especialmente 75-200 ml, de la forma más preferible 100-150 ml al día, basado en el líquido listo para su uso. La cantidad de fracción lipídica que se debe usar al día puede variar de 1 a 100 g, especialmente 2,5-50 g, de la forma más preferible 4-20 g de fracción lipídica al día o por unidad de dosificación diaria.

20 [0040] El producto es útil para la mejora o el soporte de la función cerebral, en seres humanos que requieren soporte de la función cerebral, que pueden ser de cualquier edad, tales como bebés, niños, adolescentes, adultos jóvenes, adultos y personas mayores. Está especialmente previsto el soporte de la función cerebral en seres humanos que tienen o que corren el riesgo de tener daños en el sistema nervioso central, por ejemplo, traumatismo cerebral o daños en la médula espinal, producidos, por ejemplo, por accidentes de tráfico, accidentes deportivos, accidentes laborales, situaciones de combate y similares. En particular, está previsto para las personas mayores, más en particular las personas mayores frágiles o personas mayores no obesas. El producto puede ser eficaz en seres humanos que sean apoE4 positivos o negativos.

25 [0041] El producto tiene además la ventaja de que disminuye los niveles en plasma de triglicéridos y de ácidos dicarboxílicos después del consumo del producto en comparación con el consumo de productos de la técnica anterior que comprenden mezclas de lípidos convencionales. También la excreción urinaria de ácidos dicarboxílicos tales como ácido adípico, ácido subérico y sebácico disminuye, lo que es más fisiológico y apoya un mejor uso de los cuerpos cetónicos por el consumidor. No se observan efectos secundarios tales como malestar gastrointestinal o una influencia negativa en el tamaño cerebral o el crecimiento cerebral. Los productos son altamente sabrosos y parecen crear mejor disponibilidad de minerales y vitaminas en comparación con las preparaciones de la técnica anterior que tienen una concentración lipídica similar en el producto. Estas ventajas se deben a una o más de las diferencias con las formulaciones de la técnica anterior.

30 [0042] La inclusión del ácido hexanoico (C6:0) y/o octanoico (C8:0) permite que la inclusión de cantidades inferiores de DHA tenga el mismo efecto que dosis más altas de DHA en un producto con una mezcla de lípidos no que comprende ácido hexanoico y/o ácido octanoico. 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 observando la misma eficacia que dosis más altas de triglicéridos de cadena media sin la mezcla de lípidos con DHA.

35 [0043] El soporte de la función cerebral se entiende que es una mejora de las habilidades relacionadas con las actividades de la vida diaria, la cognición, las habilidades sociales, las habilidades de toma de decisiones, las habilidades motrices y las capacidades para vivir independientemente de la ayuda de otros. Tal mejora se puede medir determinando las capacidades de las personas para practicarlas. Las actividades de la vida diaria incluyen actividades instrumentales, actividades operativas y actividades basales. Estas actividades incluyen la capacidad para utilizar electrodomésticos, para coordinar los movimientos, para hacer movimientos rápidos, para caminar, para lavar la ropa, para lavar los platos, para aplicar prácticas higiénicas, para viajar, etcétera.

40 [0044] La función cerebral es soportada también en un paciente prodrómico de un trastorno neurológico, en un paciente que sufre una disminución cognitiva o en un paciente que sufre demencia senil, enfermedad de Alzheimer, diabetes o resistencia a la insulina o en un paciente que vivió un traumatismo físico o traumatismo toxicológico.

45 [0045] El producto según la invención demuestra eficacia rápida. Si las formulaciones de la técnica anterior demuestran eficacia, lo hacen tras al menos semanas de uso. Las formulaciones presentes demuestran una eficacia dentro de horas o días después del inicio del uso de la formulación.

50 [0046] Se conocen protocolos estandarizados en la técnica para medir de forma científicamente fundada y fiable la medición de habilidades tal y como se ha mencionado anteriormente.

60 Formas de realización preferidas según la invención

[0047]

65 1. Fracción lipídica que comprende ácido hexanoico y/o ácido octanoico, ácido eicosapentanoico y más de 0,4 g de ácido α -linolénico por 100 g de ácidos grasos de la fracción lipídica para el soporte de la función cerebral.

- 5 2. Fracción lipídica según la forma de realización 1, donde la fracción lipídica comprende al menos 1 por ciento en peso (% en peso) de ácido α -linolénico y al menos 1 % en peso de ácido eicosapentanoico, basado en la suma de ácidos grasos presentes en esa fracción.
3. Fracción lipídica según la forma de realización 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 presentes en la fracción lipídica y donde la proporción en peso de DHA a EPA es 0,2-7.
- 10 4. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización 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 α -linolénico, más de 4 g de ácido hexanoico y más de 5 g de ácido octanoico.
- 15 5. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, donde la cantidad en peso de ácido α -linolénico es 0,3-1 veces la cantidad en peso de ácido linoleico presente en la fracción lipídica.
- 20 6. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, donde se usa al menos una fuente de ácido hexanoico y/o ácido octanoico, lo que proporciona 45-100 % en peso de estos ácidos grasos basados en la cantidad total de ácidos grasos presentes en esa fuente y donde esa fuente no es aceite de triglicéridos de cadena media.
7. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, donde la fracción lipídica comprende 10-60 g de triglicéridos de cadena media por 100 g de la fracción lipídica.
- 25 8. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, donde la fracción lipídica comprende al menos 6 % en peso de fosfolípidos o lisofosfolípidos.
- 30 9. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, donde la fracción lipídica constituye el 45-70% de la energía del producto después de su administración a un humano.
- 35 10. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, donde la fracción lipídica comprende 10-60 % en peso de MCT y 1-30 % en peso de PCL ω -3.
11. Fracción lipídica según cualquier de las formas de realización precedentes, donde la fracción lipídica se combina con una fracción de nucleótido y donde la fracción de nucleótido comprende una fuente de uridina o citidina.
- 40 12. Fracción lipídica según la forma de realización 11, donde la fuente de uridina se selecciona del grupo que consiste en uracilo, uridina, formas de fosfato de uridina, ésteres de uridina con ácidos carboxílicos, y la fuente de citidina se selecciona del grupo que consiste en citidina, sus fosfatos, ésteres de citidina y donde la suma de la cantidad en peso de uridina, calculada a equivalentes de uracilo, y citidina, calculada a citosina, es al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces la cantidad en peso de adenina, guanina, timina, inosina u otras nucleobases.
- 45 13. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, donde el producto comprende una fracción de fibra que comprende un oligosacárido.
- 50 14. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, 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 su consumo.
- 55 15. Fracción lipídica según cualquiera de las formas de realización precedentes, donde la función cerebral está relacionada con 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.
16. Fracción lipídica según cualquier de las formas de realización precedentes, donde la función cerebral es soportada en un paciente prodrómico de un trastorno neurológico, o en un paciente que sufre demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, diabetes o resistencia a la insulina o un traumatismo físico o traumatismo toxicológico.
- 60 17. Fracción lipídica que comprende una fuente de di- y monoglicéridos, dicha fuente proporciona 45-100 % en peso de ácido hexanoico y/o ácido octanoico para mejorar la función cerebral.

Ejemplos

Ejemplo 7

65 Líquido para su uso en un paciente prodrómico

[0048] El líquido comprende por cada 100 ml 3 g de proteína (tal como caseína/lactosuero 80/20), 7 g de lípido (MCT/canola/fosfolípidos/aceites marinos en una proporción en peso de 50/30/6/14) y 8 g de carbohidratos digeribles (tal como maltodextrina 19/fructosa/lactosa en una proporción de 60/10/30) y además:

5 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;

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

Dando una osmolalidad de 490 mOsm/kg de agua.

15 [0049] La bebida debe ser administrada 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 aptitudes y mejor función cognitiva, y una mejor atención y capacidad para concentrarse y prestar atención.

20 Ejemplo 2

[0050] Barra para su uso en un paciente que sufre la enfermedad de Alzheimer una o dos veces al día. La barra comprende por 25 g de masa seca:

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

3 g de proteína (proteína de leche)

9 g de carbohidratos (jarabe de glucosa)

30 1 g de premezcla que proporciona 100 µg de ácido fólico, 2 µg de vitamina B 12 y 1 mg de vitamina B6 y 200 mg de UMP

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

35 Ejemplo 3

[0051] Líquido para su uso en una persona que sufre disminución cognitiva.

[0052] La persona debería consumir al menos 200 ml al día del producto que comprende por 100 ml:

40 Energía 600 kcal

Proteína 3,1 g de proteína de leche

45 Lípidos 14,6 g; 7 g de C6:0 + C8:0; 0,2 g ácido α-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

50 UMP 500 mg

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

55 [0053] Vitamina A 253 UI; vitamina D 2,2 UI; vitamina C 9 mg; vitamina K 6 µg; tiamina 0,14 mg; riboflavina 0,15 mg; niacina 1,5 mg; vitamina B6 1,1 mg; ácido fólico 100 µg; vitamina B 12 0,9 µg, biotina 4 µg; ácido pantoténico 0,6 mg; inositol 4 mg; Na 4,3 mg; K 4,1 mg; Cl 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 µg; Mo 6 µg; Se 4,4 µg; Cr 3 µg.

60 Ejemplo 4

[0054] Bebida líquida para el soporte de la función cerebral en las personas mayores, que comprende por cada 100 ml:

Energía 630 kJ.

65 Proteína 6,0 g de caseína

ES 2 432 345 T3

	Lípidos	8,7 g que comprenden una mezcla de 50 % en peso de aceite de MCT, 15% de aceite marino y 35 % en peso de aceites vegetales
5	Carbohidratos	12 g (80 maltodextrinas, 20 jarabe de glucosa)
	Fibra dietética	1,2 g de mezcla del ejemplo 3
	UMP 400 mg	
10	Otros oligoelementos, minerales y vitaminas según la técnica para suplementos	

Ejemplo 5

15	[0055] Barra adecuada para su uso en una persona que sufre traumatismo cerebral físico que comprende por cada 50 g:	
		12 g de fracción lipídica (7,2 g de diglicéridos que tienen por cada 100 g de ácidos grasos en estos 80g de la suma de ácido hexanoico y ácido octanoico, 2,4 g de aceite de linaza, 1,2 g de aceite marino, 1,2 g de lecitina de soja),
20		21 g de carbohidratos digeribles (maltodextrinas, glicerol)
		11 g leche desnatada en polvo
25		1,3 g de ceniza
		4,7 g de agua

REIVINDICACIONES

1. Fracción lipídica que comprende ácido hexanoico y/o ácido octanoico, ácido eicosapentanoico y más de 0,4 g de ácido alfa-linolénico por 100 g de ácidos grasos de la fracción lipídica para el soporte de la función cerebral.
- 5 2. Fracción lipídica según la reivindicación 1, donde la fracción lipídica comprende:
- ácido docosahexaenoico (DHA) en una cantidad de al menos 10 % en peso de la suma de ácidos grasos presentes en la fracción lipídica y donde la proporción en peso de DHA a EPA es de 0,2-7 y/o
 - 10 - 10-60 g de triglicéridos de cadena media (MCT) por 100 g de la fracción lipídica; y/o
 - ácido linoleico, donde la cantidad en peso de ácido alfa-linolénico es de 0,3-1 veces la cantidad en peso de ácido linoleico presente en la fracción lipídica; y/o
 - 15 - 10-60 % en peso de MCT y 1-30 % en peso de PCL omega-3; y/o
 - al menos 6 % en peso de fosfolípidos o lisofosfolípidos.
- 20 3. Fracción lipídica según la reivindicación 1 o 2, 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 alfa-linolénico, más de 4 g de ácido hexanoico y más de 5 g de ácido octanoico.
- 25 4. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se usa al menos una fuente de ácido hexanoico y/o ácido octanoico que proporciona 45-100 % en peso de estos ácidos grasos basados en la cantidad total de ácidos grasos presentes en esa fuente y donde esa fuente no es aceite de triglicéridos de cadena media.
5. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fracción lipídica aporta 45-70% de la energía del producto después de la administración a un humano.
- 30 6. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fracción lipídica se combina con una fracción nucleótida, y donde la fracción nucleótida comprende una fuente de uridina o citidina.
- 35 7. Fracción lipídica según la reivindicación 6, donde la fuente de uridina se selecciona del grupo que consiste en uracilo, uridina, formas de fosfato de uridina, ésteres de uridina con ácidos carboxílicos, y la fuente de citidina se selecciona del grupo que consiste en citidina, sus fosfatos, ésteres de citidina y donde la suma de la cantidad en peso de uridina, calculada en equivalentes de uracilo, y citidina, calculada en citosina, es de al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces la cantidad en peso de adenina, guanina, timina, inosina u otras nucleobases.
- 40 8. Fracción lipídica según la reivindicación 6 o 7, donde la fuente de uridina es UMP, preferiblemente en una cantidad de 200 mg-20 g por 100 g de lípido, preferiblemente 400 mg-10g por 100 g de lípido.
- 45 9. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fracción lipídica se combina con una fracción de fibra que comprende un oligosacárido.
- 50 10. Fracción lipídica según la reivindicación 9, donde dicha fracción de fibra comprende más de 10 % en peso, preferiblemente más de 20 % en peso de material no digerible oligomérico que tiene una longitud de cadena de 3 a 20 unidades de sacáridos, en particular oligosacáridos de arabanos, mananos, ácidos urónicos o galactanos o mezclas de los mismos.
- 55 11. Fracción lipídica según la reivindicación 9 o 10, donde dicha fracción de fibra comprende una mezcla de oligosacáridos de 3-20 unidades, y fibras poliméricas superiores a 60 unidades de sacáridos, y posiblemente fibras poliméricas de longitud intermedia de 20-60 unidades.
- 60 12. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde los oligosacáridos son oligosacáridos sintéticos tales como galactooligosacáridos, o son fibras naturales hidrolizadas, tales como fibra de remolacha hidrolizada o de guar hidrolizada o pectina hidrolizada o mezclas derivadas.
13. Producto que comprende la fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 65 14. Producto según la reivindicación 13, donde la cantidad en peso de fibra presente en el producto es de 0,04-2, preferiblemente 0,07-1, más preferiblemente 0,1-0,8 veces la cantidad en peso de lípidos presentes en el producto.
15. Producto según la reivindicación 13 o 14, que tiene un contenido de masa seca superior a 32, preferiblemente de 35-90, más preferiblemente de 40-88 g por 100 g de producto listo para el consumo.

16. Fracción lipídica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o producto según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 para su uso en el soporte de la función cerebral.

5 17. Fracción lipídica o producto según la reivindicación 16, donde el soporte de la función cerebral se refiere a las actividades de la vida diaria, habilidades cognitivas, sociales, habilidades de toma de decisiones, habilidades motrices y capacidades para vivir independientemente de la ayuda de otros.

10 18. Fracción lipídica o producto según la reivindicación 16 o 17, donde se soporta la función cerebral en un paciente prodrómico de un trastorno neurológico, o en un paciente que sufre demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, diabetes o resistencia a la insulina o un traumatismo físico o traumatismo toxicológico.