

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 401**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/557** (2006.01)

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A23L 1/30** (2006.01)

**A23L 1/304** (2006.01)

**A23L 1/302** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08766834 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2170316**

54 Título: **Aumentar la memoria en sujetos con mini examen del estado mental de 24-26**

30 Prioridad:

**26.06.2007 WO PCT/NL2007/050306**

**26.06.2007 WO PCT/NL2007/050307**

**27.06.2007 WO PCT/NL2007/050310**

**20.12.2007 EP 07123811**

**04.03.2008 WO PCT/NL2008/050124**

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

**03.03.2014**

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)  
EERSTE STATIONSSTRAAT 186  
2712 HM ZOETERMEER, NL**

72 Inventor/es:

**KAMPHUIS, PATRICK JOSEPH GERARDUS  
HENDRIKUS;  
GROENENDIJK, MARTINE y  
BONGERS, ANKE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 445 401 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

Aumentar la memoria en sujetos con mini examen del estado mental de 24-26

### 5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere al uso de una composición para mejorar la función de memoria, preferiblemente en un sujeto con un mini examen del estado mental de 24 - 26.

### 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La degradación de la memoria es una falta seria en muchos seres humanos, particularmente en aquellos que sufren la enfermedad de Alzheimer y/o personas mayores. Tales deterioros frecuentemente tienen consecuencias serias, tales como calidad reducida de vida, dificultades en la realización de las actividades de vida diaria, potencialmente resultando en hospitalización o institucionalización.

[0003] Diferentes tratamientos han sido sugeridos para la mejora de la función de memoria en sujetos. No obstante, muy pocos han demostrado ser eficaces. Por otra parte, la administración de diferentes ingredientes nutricionales también ha sido sugerida.

[0004] En la síntesis de fosfatidilcolina cerebral se pueden utilizar tres precursores circulantes: colina; una pirimidina (p. ej., uridina, convertida a través de UTP a CTP cerebral); y un PUFA (p. ej., ácido docosahexaenoico): la fosfatidiletanolamina puede utilizar dos de estos, una pirimidina y un PUFA. Wurtman et al. "Synaptic protein and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally" Brain Research vol. 1088, no. 1 (2006), pages 83-92 [XP005446770] observaron que consumiendo estos precursores se puede aumentar sustancialmente la fosfatida de membrana y los niveles de proteína sináptica en los cerebros de jerbo.

[0005] EP 1 666 092 se refiere a una combinación de fármacos que comprende ácidos grasos libres y/o ésteres de ácido graso y uridina, desoxiuridina, monofosfato de uridina y/o monofosfato de desoxiuridina, y al uso de tal combinación farmacológica para tratar por ejemplo diabetes.

[0006] Según su resumen, JP 11 071274 divulga la administración de ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentanoico a animales domésticos que muestran síntomas de demencia.

[0007] WO 2007/073178 divulga composiciones que comprenden al menos un ácido graso poliinsaturado para tratar o prevenir la demencia y condiciones relacionadas con la predemencia y/o síntomas o características de tales condiciones

[0008] EP 1 800 675 proporciona composiciones y métodos para tratar o prevenir la demencia y condiciones relacionadas con predemencia y/o síntomas o características de tales condiciones. La composición comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (DHA, ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido eicosapentanoico (EPA): una fracción de proteína que comprende material proteínico de origen no humano que proporciona al menos cisteína y/o taurina; y una fracción mineral que comprende al menos uno de manganeso y molibdeno.

### 45 RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] La terapia nutricional es particularmente deseada en sujetos que tienen síntomas relativamente leves de degradación de memoria, es decir sujetos con una puntuación de mini examen del estado mental (MMSE) de 24 a 26. Los presentes inventores han reconocido que en este subgrupo particular la mejora de la memoria tiene un efecto enorme para las actividades del sujeto de la vida diaria y calidad de vida. Este subgrupo de sujetos es diferente en cuanto a que las vías patológicas acaban de comenzar a desarrollarse. En el examen MMSE, cualquier puntuación de 27 o más alta (sobre 30) es eficazmente normal. En los pacientes con demencia, 20- 26 indica demencia leve, 10- 19 demencia moderada, y por debajo de 10 demencia severa. Los presentes inventores creían que dentro del grupo de 20 - 26, la degradación de la memoria en el subgrupo de 24 - 26 puede incluso ser reversible, ya que las vías patológicas acaban de comenzar a desarrollarse. Sería altamente deseado para mejorar la función de memoria de este subgrupo de sujetos, ya que esto puede retardar la necesidad o reducir la dosificación de tratamiento con fármacos. Además, mejoras en sujetos con un MMSE de 24 a 26 pueden posponer la necesidad de hospitalizar o institucionalizar, permitir una vida independiente más larga, mejorar la calidad de vida o mejorar la capacidad para desempeñar actividades diarias.

[0010] El subgrupo de sujetos con una puntuación MMSE de 24 a 26 comprende dos poblaciones. En primer lugar, comprende aquellos sujetos que no reciben medicación para la degradación de la memoria, es decir los sujetos no pretratados. El tratamiento de este subgrupo es particularmente preferido ya que en estos sujetos el equilibrio entre los

efectos secundarios y los beneficios de la intervención farmacéutica sigue siendo negativo. Es deseado administrar terapia nutricional a estos sujetos debido a la ausencia relativa de efectos secundarios negativos. Para sujetos con un MMSE de 24 a 26 que son no pretratados, es particularmente importante desarrollar una terapia que retrase el punto en el tiempo en que se deben administrar fármacos.

[0011] En segundo lugar, el subgrupo de sujetos con una puntuación MMSE de 24 a 26 comprende una población de sujetos con una forma muy leve de enfermedad de Alzheimer. La mejora de la memoria a través de la terapia nutricional es particularmente deseada en sujetos con una forma muy leve de enfermedad de Alzheimer. Si la mejora de la función de memoria pudiera ser conseguida, la intervención farmacéutica podría ser reducida o incluso pospuesta si se observan mejoras significativas.

[0012] Es no obstante particularmente difícil encontrar una composición (nutricional) que mejore eficazmente la función de memoria en el grupo con un MMSE de 24 a 26 ya que las vías patológicas acaban de comenzar a desarrollarse y los síntomas son muy leves. Encontrar diferencias entre el control y el grupo de tratamiento es particularmente difícil, y por lo tanto el tratamiento eficaz requiere análisis intensivo.

[0013] Los presentes inventores encontraron sorprendentemente, a través de un estudio clínico, que la administración de una composición que contiene (a) uridina o fosfato de uridina; y (b) ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentanoico mostró una mejora significativa de la función de memoria en sujetos con un MMSE de 24 a 26. La adaptabilidad y tolerabilidad fueron altísimas y los efectos secundarios fueron relativamente bajos. Era particularmente sorprendente que los presentes datos clínicos mostraran una mejora real en la función de memoria, más que sólo una reducción en el índice de descenso en la función de memoria. Adicionalmente se descubrió que en este subgrupo la función de recuerdo fue significativamente mejorada. Los resultados del estudio clínico se resumen en los ejemplos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0014] La invención así pertenece al uso de una composición que comprende:

- a. uridina o fosfato de uridina; y
- b. ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentanoico

para (i) mejorar la función de recuerdo retardado y/o (ii) el tratamiento y/o prevención de una función de recuerdo retardado disminuida, donde dicha composición es administrada enteralmente al sujeto.

#### *Sujetos*

[0015] La presente invención preferiblemente se refiere a sujetos con un mini examen del estado mental de 24, 25 o 26, es decir de 24-26. El mini examen del estado mental (MMSE) es una breve prueba de cuestionario de 30 puntos que se utiliza para valorar la cognición. En el intervalo de tiempo de aproximadamente 10 minutos este prueba varias funciones incluyendo la memoria y orientación. El examen MMSE incluye preguntas simples y problemas en un número de áreas: el tiempo y lugar del examen, repetición de listas de palabras, uso del idioma y comprensión, y habilidades motoras básicas. Cualquier puntuación de 27 o más alto (sobre 30) es eficazmente normal; 20- 26 indica demencia leve; 10-19 demencia moderada, y por debajo de 10 demencia severa. El MMSE es una prueba estandarizada. Los derechos de autor impiden que los inventores incluyan una copia del cuestionario en la especificación, pero está fácilmente accesible en internet y disponible a través del propietario de derechos de autor Psychological Assessment Resources (PAR). Es primero introducido por Folstein et al. (Psych Res 12:189,1975), y es muy usado con modificaciones pequeñas para valorar la cognición.

[0016] Los sujetos como tratados en la presente invención preferiblemente tienen una puntuación de mini examen del estado mental de 24-26 y son preferiblemente no pretratados y/o padecen una forma muy leve de enfermedad de Alzheimer, preferiblemente sujetos no pretratados con una enfermedad de Alzheimer muy leve y un MMSE de 24-26. El término "no pretratado" como se usa en la presente invención se refiere a sujetos que no ingieren uno o más inhibidores de colinesterasa, antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) y ginkgo biloba. En el estudio clínico presentado aquí, se descubrió que la presente composición es eficaz en sujetos no pretratados. El sujeto es preferiblemente un humano, preferiblemente un humano anciano, preferiblemente al menos de 50 años de edad.

#### *Memoria*

[0017] La función de memoria de un sujeto humano puede idóneamente ser determinada utilizando la ADAS-cog (modificada), escala de memoria Wechsler, WMS revisada.

[0018] Se descubrió que en estos sujetos la función de recuerdo retardado fue mejorada. La función de recuerdo retardado se puede medir por una tarea de recuerdo de prosa en un intervalo de retraso de 30 minutos. El recuerdo retardado de un pasaje de prosa no es una medida para diferenciar claramente entre la demencia muy leve del tipo Alzheimer y el envejecimiento normal. Por lo tanto, la presente composición puede también ventajosamente ayudar a sujetos que no sufran (aún) de enfermedad de Alzheimer a mejorar la función de recuerdo retardado. Por lo tanto, la invención proporciona un método para mejorar la función de recuerdo retardado y/o el tratamiento y/o prevención de una función de recuerdo retardado disminuida.

#### Uridina

[0019] Preferiblemente la presente composición comprende uridina y/o fosfato de uridina. Preferiblemente la presente composición comprende uno o más fosfatos de uridina seleccionados de monofosfato de uridina (UMP), difosfato de uridina (UDP) y trifosfato de uridina (UTP).

[0020] De la forma más preferible la presente composición comprende UMP. Preferiblemente al menos un 50 % en peso de la uridina en la presente composición está provista por UMP, más preferiblemente al menos un 75 % en peso, de la forma más preferible al menos un 95 % en peso. El presente método preferiblemente comprende la administración de uridina (la cantidad acumulativa de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo y derivados de uridina acilada) en una cantidad de 0,08-3 g al día, preferiblemente 0,1-2 g al día, más preferiblemente 0,2-1 g al día. El presente método preferiblemente comprende la administración de una composición que comprende uridina en una cantidad de 0,08-3 g UMP por 100 ml de producto líquido, preferiblemente 0,1-2 g UMP por 100 ml producto líquido, más preferiblemente 0,2-1 g por 100 ml producto líquido. Preferiblemente 1-37,5 mg UMP por kilogramo de peso corporal se administra al día. Las dosificaciones requeridas de los equivalentes en base al peso se pueden calcular de la dosis para UMP tomando cantidades equimolares utilizando el peso molecular del equivalente y de UMP, siendo este 324 Dalton.

#### Ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentanoico

[0021] La presente composición preferiblemente comprende al menos ácido docosahexaenoico (22:6  $\omega$ -3 DHA) y/o ácido eicosapentanoico (20:5  $\omega$ -3 EPA), EPA y preferiblemente DHA y EPA. El DHA y/o EPA es preferiblemente proporcionado como triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos libres o sus sales o ésteres, fosfolípidos, lisofosfolípidos, éteres de glicerol, lipoproteínas, ceramidas, glicolípidos o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos DHA en forma de triglicérido.

[0022] El presente método preferiblemente comprende la administración de 400-5000 mg (DHA+EPA) al día, más preferiblemente 500-3000 mg al día, de la forma más preferible 1000-2500 mg al día. La proporción de (DHA+EPA) de los ácidos grasos totales presentes en la composición es preferiblemente 5-50 % en peso, más preferiblemente 10-45 % en peso, de la forma más preferible 15-40 % en peso. El presente método preferiblemente comprende la administración de DHA, preferiblemente en una cantidad de 300-4000 mg al día, más preferiblemente 500-2500 mg al día.

[0023] La presente composición contiene preferiblemente una cantidad muy baja de ácido araquidónico (AA). Preferiblemente la proporción en peso DHA/AA en la presente composición es al menos 5, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente al menos 15, preferiblemente hasta por ejemplo 60 o hasta 30. El presente método preferiblemente comprende la administración de una composición que comprende menos del 5 % en peso de ácido araquidónico en base a los ácidos grasos totales, más preferiblemente por debajo del 2,5 % en peso, por ejemplo hasta 0,5 % en peso. La proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3 en el presente producto está preferiblemente por debajo de 0,5, más preferiblemente por debajo de 0,2, por ejemplo hasta 0,05 o 0,1. La proporción de ácidos grasos  $\omega$ -6/  $\omega$ -3 (C 20 y más alto) en el presente producto está preferiblemente por debajo de 0,3, más preferiblemente por debajo de 0,15, por ejemplo hasta 0,03 o 0,06.

[0024] Una cantidad al día como se describe en este caso significa una cantidad en una unidad de dosificación diaria proporcionada por la composición de la invención. Tal unidad de dosificación diaria puede ser una unidad de dosis, pero también se puede dividir en dos o tres, o incluso más dosis diarias. Si la composición, como según una forma de realización preferida, se destina para la administración como unidad de dosis, las cantidades al día como se describe en este caso, son preferiblemente las cantidades presentes en la unidad de composición (preferiblemente empaquetada). El tratamiento implica preferiblemente la administración una vez, dos veces o tres veces al día, más preferiblemente una vez al día durante un periodo de al menos 3 semanas.

[0025] La presente composición preferiblemente comprende un 1-40 % en peso de DHA en base a los ácidos grasos totales, preferiblemente un 3-36 % en peso de DHA en base a los ácidos grasos totales, más preferiblemente un 10-30 % en peso de DHA en base a los ácidos grasos totales. La presente composición preferiblemente comprende un 0,5-20 % en peso de

EPA en base a los ácidos grasos totales, preferiblemente un 2-10 % en peso de EPA en base a los ácidos grasos totales, más preferiblemente un 5-10 % en peso de EPA en base a los ácidos grasos totales. Las cantidades mencionadas arriba tienen en cuenta y optimizan diferentes aspectos, incluyendo el sabor (p. ej. niveles PCL demasiado alto reducen el sabor, dando como resultado una adaptabilidad reducida).

[0026] La presente composición contiene preferiblemente al menos un aceite seleccionado de saín, aceite de algas y lípidos de huevos. Preferiblemente la presente composición contiene saín que comprende DHA y EPA.

#### *Ácidos grasos monoinsaturados y saturados*

[0027] La presente composición preferiblemente comprende ácidos grasos saturados y/o monoinsaturados. La cantidad de ácidos grasos saturados es preferiblemente 6-60 % en peso en base a los ácidos grasos totales, preferiblemente un 12-40 % en peso, más preferiblemente un 20-40 % en peso en base a los ácidos grasos totales. En particular la cantidad de C14:0 (ácido mirístico) + C16:0 (ácido palmítico) es preferiblemente un 5-50 % en peso, preferiblemente un 8-36, más preferiblemente un 15-30 % en peso en base a los ácidos grasos totales. La cantidad total de ácidos grasos monoinsaturados, tal como ácido oleico y ácido palmitoleico, está preferiblemente entre un 5 y 40 % en peso, más preferiblemente entre un 15 y 30 % en peso. Una composición con estas cantidades preferidas resultó ser muy eficaz.

#### *Fosfolípidos*

[0028] Preferiblemente, la presente composición preferiblemente comprende fosfolípidos, preferiblemente un 0,1-50 % en peso de fosfolípidos en base al peso total de lípidos, más preferiblemente un 0,5-20 % en peso, más preferiblemente entre un 1 y 10% en peso, de la forma más preferible entre un 1 y 5 % en peso en base al peso total de lípidos. La cantidad total de lípidos está preferiblemente entre un 10 y 30 % en peso en la sustancia seca, y/o entre 2 y 10 g lípidos por 100 ml para una composición líquida. La composición preferiblemente comprende entre 0,01 y 1 gramo de lecitina por 100 ml, más preferiblemente entre 0,05 y 0,5 gramos de lecitina por 100 ml. Una composición con estas cantidades preferidas resultó ser muy eficaz.

#### *Colina*

[0029] Preferiblemente la presente composición contiene colina y/o fosfatidilcolina. El presente método preferiblemente comprende la administración de más de 50 mg de colina al día, preferiblemente 80-2000 mg de colina al día, más preferiblemente 120-1000 mg colina al día, de la forma más preferible 150-600 mg de colina al día. La presente composición preferiblemente comprende de 50 mg a 3 gramos de colina por 100 ml de la fórmula líquida, preferiblemente 200 mg - 1000 mg colina/100ml.

#### *Vitaminas*

[0030] La composición puede ventajosamente contener vitaminas, preferiblemente vitamina C, vitamina E y vitaminas B, más preferiblemente vitamina C, vitamina E, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico. Ventajosamente, vitamina B12 y folato son incluidos. La presente composición preferiblemente comprende 50-1000 µg ácido fólico, más preferiblemente 150-750 µg, de la forma más preferible 200 - 500 µg ácido fólico, por 100 ml de producto líquido. El presente método preferiblemente comprende la administración de 50-1000 µg de ácido fólico al día, más preferiblemente 150-750 µg, de la forma más preferible 200 - 500 µg de ácido fólico al día. La presente composición preferiblemente comprende 0,5-15 µg de vitamina B12, más preferiblemente 1-10 µg, de la forma más preferible 1,5 - 5 µg de vitamina B12 por 100 ml de producto líquido. El presente método preferiblemente comprende la administración de 0,5-15 µg de vitamina B12 al día, más preferiblemente 1-10 µg, de la forma más preferible 1,5-5 µg de vitamina B12 al día.

[0031] Preferiblemente la presente composición comprende uno o más de fosfolípidos, colina, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico, más preferiblemente fosfolípidos, colina, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.

#### *Producto*

[0032] La presente composición es preferiblemente un líquido, sólido, o producto semi-líquido preparado para el uso. La presente composición es preferiblemente administrada enteralmente, más preferiblemente por vía oral. De la forma más preferible la presente composición se administra a través de una paja. Cuando es un líquido preparado para el uso, la cantidad de líquido diario está preferiblemente entre 75 y 200 ml al día o por unidad, de la forma más preferible entre 90 y 150 ml/día.

[0033] Los sujetos que se pueden beneficiar del método y composición de la invención frecuentemente experimentan

problemas con el comer. Sus capacidades sensoriales y/o el control de músculos pueden degradarse, al igual que en algún casos su ambición para aplicar hábitos de comida apropiados. La deglución y/o masticación puede ser problemática. Por lo tanto, la presente composición es preferiblemente proporcionada en forma de bebida capaz de ser ingerida a través de una paja.

5

[0034] La composición según la invención tiene preferiblemente una viscosidad baja, preferiblemente una viscosidad entre 1 y 2000 mPa.s medida a una velocidad de cizalladura de  $100 \text{ s}^{-1}$  a  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente una viscosidad entre 1 y 100 mPa.s medida a una velocidad de cizalladura de  $100 \text{ s}^{-1}$  a  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ . Más preferiblemente, la presente composición está provista en forma de una bebida capaz de ser ingerida a través de una paja que hace el producto incluso más fácil de ingerir y mejora su adaptabilidad. En una forma de realización preferida la presente composición tiene una viscosidad de 1- 80 mPas a una velocidad de cizalladura de 100 por s a  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ , más preferiblemente de 1-40 mPas a una velocidad de cizalladura de 100 por s a  $20 \text{ }^\circ\text{C}$ . Estas medidas de viscosidad pueden por ejemplo ser realizadas utilizando geometría de plato y cono.

10

15

[0035] Para ser óptimamente aceptado por el sujeto, la presente composición preferiblemente tiene una osmolalidad de 300 a 800 mOsm/kg. No obstante, la densidad energética del producto no es preferiblemente tan alta que interfiera con hábitos de comida normales. Cuando está en forma líquida, el presente producto contiene preferiblemente entre 0,2 y 3 kcal/ml, más preferiblemente entre 0,5 y 2, entre 0,7 y 1,5 kcal/ml.

20

[0036] Ventajosamente la presente composición contiene carbohidratos digeribles. La presente composición contiene preferiblemente entre 1 y 50 gramos de carbohidratos digeribles por 100 ml de un producto líquido, más preferiblemente entre 5 y 30 gramos por 100 ml, más preferiblemente 10-30 gramos de carbohidratos por 100 ml. La cantidad total de carbohidratos digeribles está preferiblemente entre 25 y 80 % en peso en la sustancia seca, preferiblemente 40 - 80 % en peso basado en sustancia seca.

25

[0037] La presente composición puede comprender además proteína, preferiblemente 0,5 - 10 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente 1-6 gramos de proteína por 100 ml, de la forma más preferible 2-6 gramos de proteína/100 ml. Preferiblemente la presente composición contiene al menos un 80 % en peso de proteína derivada de la leche (p. ej. lactosuero y/o caseína) basada en la proteína total. Las proteínas permiten la fabricación de productos sabrosos, especialmente para personas mayores frágiles.

30

## **EJEMPLOS**

### Ejemplo 1:

35

[0038] Composición empaquetada para comprender por 125 ml:

Energía 125 kcal; proteína 3,9 g; carbohidrato 16,5 g; grasa 4,9 g.

40

Grasa incluye 1,5 g DHA + EPA, y 106 mg de fosfolípidos (lecitina de soja); colina 400 mg; UMP (monofosfato de uridina) 625 mg; vitamina E 40 mg  $\alpha$ -TE; vitamina C 80 mg; selenio 60  $\mu\text{g}$ ; vitamina B12 3  $\mu\text{g}$ ; vitamina B6 1 mg; ácido fólico 400  $\mu\text{g}$ .

45

Minerales y oligoelementos: sodio 125 mg; potasio 187,5 mg; cloruro 156,3 mg; calcio 100 mg; fósforo 87,5 mg; magnesio 25 mg; hierro 2 mg; zinc 1,5 mg; cobre 225  $\mu\text{g}$ ; manganeso 0,41 mg; molibdeno 12,5  $\mu\text{g}$ ; cromo 8,4  $\mu\text{g}$ ; yodo 16,3  $\mu\text{g}$ .  
Vitaminas: Vit. A 200  $\mu\text{g}$ -RE; vit. D3 0,9  $\mu\text{g}$ ; vit. K 6,6  $\mu\text{g}$ ; tiamina (B1) 0,19 mg; riboflavina (B2) 0,2 mg; niacina (B3) 2,25 mg-NE; ácido pantoténico (B5) 0,66 mg; biotina 5  $\mu\text{g}$ .

### Ejemplo 2: estudio clínico

50

[0039] Evidencias crecientes muestran un papel de los nutrientes en sujetos con función de la memoria deteriorada. El presente estudio fue hecho para valorar el efecto de una intervención con un alimento médico en la memoria en sujetos no pretratados con enfermedad de Alzheimer muy leve (AD). Sujetos no pretratados con AD muy leve con un MMSE de 24-26 fueron de forma aleatoria asignados en un estudio de doble ciego de 12 semanas para recibir una vez al día una bebida de 125ml (125kcal) a base de leche con: (a) la fórmula según el Ejemplo 1 (producto activo) o (b) una bebida de control isocalórico según el Ejemplo 1, pero sin EPA, DHA, fosfolípidos, colina, UMP vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico (producto de control).

55

[0040] La medida de resultados fue una tarea de memoria verbal (retardada) (derivada de la escala de memoria de Wechsler revisada).

60

Resultados:

- 5 [0041] Al inicio, no hubo ninguna diferencia significativa entre el grupo tratado con el producto activo y el grupo tratado con el producto de control. No obstante, hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el cambio en la tarea de memoria de verbal retardada (derivada de la escala de memoria de Wechsler revisada (WMS-r)) entre el inicio y después de 12 semanas de tratamiento. El grupo que recibe el producto de control (n=66) tiene un descenso medio de -0,164 con un 95 % de intervalo de confianza incluyendo el cero (-0,938 a 0,610) mientras que el grupo que recibe el producto activo (n=60) tiene una mejora media de .983 puntos en la escala de memoria de verbal retardada derivada de WMS-r con un 95% sobre cero de intervalo de confianza (0,214 a 1,752).
- 10 [0042] Este estudio demuestra que la intervención con el producto activo durante 12 semanas mejora la memoria, particularmente la función de recuerdo retardado en sujetos con MMSE de 24-26 (ver tabla 1).

Tabla 1

Grupo	Sujetos con MMSE 24-26	Puntuación de memoria verbal retardada (WMS-r)
Control	66	-0.164
Tratamiento	60	+ 0.983

15

**REIVINDICACIONES**

1. Composición que comprende:
- 5 a. uridina o fosfato de uridina; y  
b. ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentanoico
- para uso en (i) la mejora de la función de recuerdo retardado y/o (ii) el tratamiento y/o prevención de una función de recuerdo retardado disminuida de un sujeto, donde dicha composición es enteralmente administrada al sujeto.
- 10 2. Composición para uso según la reivindicación 1, donde dicho sujeto tiene un mini examen del estado mental de 24-26.
3. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende uno o más de fosfolípidos, colina, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.
- 15 4. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición es administrada enteralmente al sujeto al menos una vez al día durante un periodo de al menos 3 semanas.
- 20 5. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende 0,1 - 2 g de uridina, calculado como monofosfato de uridina, por unidad de dosis diaria y 400 - 5000 mg de la suma de DHA y EPA por unidad de dosis diaria.
- 25 6. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende entre 1 y 50 gramos de carbohidratos digeribles por 100 ml, 0,5 - 10 g de proteína por 100 ml y entre 0,2 y 3 kcal/ml.
7. Composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es un producto líquido, con una viscosidad entre 1 y 100 mPa.s medida a una velocidad de cizalladura de  $100 \text{ s}^{-1}$  a 20 °C.
- 30 8. Uso de una composición que comprende:
- a. uridina o fosfato de uridina; y  
b. ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentanoico
- 35 en la producción de una composición para (i) mejorar la función de recuerdo retardado y/o (ii) el tratamiento y/o prevención de una función de recuerdo retardado disminuida de un sujeto, donde dicha composición es administrada enteralmente al sujeto.
9. Uso según la reivindicación 8, donde dicho sujeto tiene un mini examen del estado mental de 24-26.