(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 651 417**

(51) Int. CI.:

A61K 47/50 (2007.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07F 9/10 (2006.01)
A23D 7/01 (2006.01)
A23D 9/013 (2006.01)
A21D 2/32 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2009 PCT/IL2009/000626**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2009 WO09156991**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2009 E 09769797 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2307058**

(54) Título: **Glicerofosfolípidos para la mejora de las funciones cognitivas**

(30) Prioridad:

24.06.2008 US 215080

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.01.2018

(73) Titular/es:

ENZYMOTEC LTD. (100.0%)
P.O. Box 6, 5 Hatasiya Street
23106 Migdal Haemek, IL

(72) Inventor/es:

BEN-DROR, GAI;
PLATT, DORIT;
FARKASH, ORLY;
ZUABI, RASSAN;
BAR-ON, ZOHAR;
SHULMAN, AVIDOR;
PELLED, DORI y
RICHTER, YAEL

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Glicerofosfolípidos para la mejora de las funciones cognitivas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a preparaciones de glicerofosfolípidos de serina y a su uso en la mejora de las funciones cognitivas.

Antecedentes de la invención

Los glicerofosfolípidos, también conocidos como fosfolípidos, son omnipresentes en la naturaleza, son componentes clave de la bicapa lipídica de las células y están involucrados en el metabolismo y la señalización celulares. Los grupos hidroxilo de la cadena principal de glicerol de los fosfolípidos están sustituidos con una cabeza de fosfato hidrófila y una cola hidrófoba compuesta por ácidos grasos no polares. Los glicerofosfolípidos se pueden subdividir en distintas clases, basándose en la naturaleza del grupo de cabeza polar, tales como por ejemplo: fosfatidilcolina (también conocida como PC o lecitina), fosfatidiletanolamina (PE) y fosfatidilserina (PS). Además de servir como un componente primario de las membranas celulares y sitios de unión para proteínas intra e intercelulares, algunos glicerofosfolípidos, tales como los fosfatidilinositoles y los ácidos fosfatídicos, son precursores de segundos mensajeros derivados de membrana o bien ellos mismos son segundos mensajeros derivados de membrana. Estudios en animales han demostrado que la PS potencia la función de membrana neuronal y, por lo tanto, ralentiza el declive cognitivo, especialmente en los ancianos [*McDaniel MA et al. Nutrition 19: 957-75 (2003) y Jorissen BL et al. Nutr Neurosci. 4(2): 121-34 (2001)*].

Se han atribuido muchos beneficios para la salud al consumo de determinados ácidos grasos. Por ejemplo, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) del tipo omega 3 y omega 6, tienen varios beneficios para la salud en enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunitarios e inflamación, trastornos renales, alergias, diabetes y cáncer. Estudios clínicos extensivos que investigan la importancia de los ácidos grasos omega 3 tales como el ácido docosahexaenoico (DHA) en el cerebro, encontraron que los niveles bajos de DHA están asociados con depresión, pérdida de memoria, demencia y problemas visuales. Estudios mostraron una mejora en la función cerebral de ancianos a medida que aumentaban los niveles en sangre de DHA. Además, el DHA puede tener importancia en el campo de la potenciación de la función cerebral, la fortificación de leche artificial, la diabetes y el cáncer.

El cuerpo humano no sintetiza adecuadamente el DHA. Por lo tanto, es necesario obtenerlo de la alimentación. Los seres humanos obtienen el DHA de su alimentación, inicialmente a través de la placenta, a continuación de la leche materna, y después a través de fuentes alimenticias, tales como pescado, carne roja, casquería y huevos.

El ácido linoleico (LA, C18:2, ω-6) y el ácido α-linolénico (ALA, C18:3, ω-3) se clasifican como ácidos grasos esenciales (AGE). El cuerpo no puede sintetizarlos *de novo* y, por lo tanto, se deben obtener a través de fuentes alimenticias, que los proporcionan "ya preparados". Tanto el LA como el ALA son necesarios para un crecimiento óptimo y una buena salud. Tanto el LA como el ALA son precursores de los AGPI ω-3 y ω-6. El LA es necesario para la síntesis de ácido araquidónico (AA) (C20:4, ω-6), un intermediario clave en la síntesis de eicosanoides, mientras que el ALA se usa en parte como fuente de energía, y en parte como precursor de metabolitos y AGPI de cadena más larga. Dentro del cuerpo humano, el LA y el ALA se pueden alargar y desaturarse para dar otros ácidos grasos más insaturados, principalmente AA y DHA (C22:6, ω-3), respectivamente.

La soja, la yema de huevo, el cerebro bovino y el pescado son las principales fuentes naturales para obtener y producir fosfolípidos, especialmente la PS. El tipo de residuos de acilo graso en las posiciones *sn*-1 y *sn*-2 en fosfolípidos naturales varía, y su proporción en general depende de su fuente. Por ejemplo, la soja es rica en ácido graso LA (aproximadamente un 54 %), mientras que la lecitina derivada de pescado es abundante en residuos de ácido graso DHA. La PS extraída de tejidos cerebrales animales, similar a la PS del cerebro humano, tiene un contenido de ácidos grasos que se caracteriza por niveles relativamente altos de restos omega 3, en comparación con los niveles de omega 3 encontrados en plantas, tales como fosfolípidos de soja. Se ha demostrado que la bio-funcionalidad de la PS de soja es diferente de la PS del cerebro humano en la mejora de la función cognitiva [documento WO 2005/037848].

El documento EP0819760 divulga composiciones que comprenden LA y DHA conjugados con PS, o que comprenden EPA y DHA conjugados con PS, sin ninguna propiedad ventajosa específica.

Sumario de la invención

La presente descripción divulga procedimientos alternativos, potenciados y más baratos para mejorar las funciones cognitivas en un sujeto usando una preparación lipídica conjugada con ácidos grasos omega 3 y omega 6, con cantidades específicas y patrones de conjugación específicos de LA, ácido linolénico (ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico), DHLA y eicosapentaenoilo (EPA), por ejemplo, utilizando diferentes fuentes

de lípidos.

La invención objeto proporciona así una preparación que comprende una mezcla no derivada de mamífero de conjugados de glicerofosfolípidos de serina en la que la mezcla comprende (a) ácido linoleico (C18:2) conjugado con fosfatidilserina (PS) y (b) DHA conjugado con PS, y (f) ácido eicosapentaenoico (EPA) conjugado con PS, en cuya mezcla el % p/p de (a) / el % p/p de (b) es desde 0,09 hasta 3,6 y el % p/p de (a) / el % p/p de (f) es desde 0,23 hasta 9,4.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un uso de una preparación de la invención para la fabricación de una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional.

En otro aspecto, la invención proporciona una preparación de la invención para su uso en una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional.

La invención proporciona además una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional que comprende una preparación de la invención.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona una preparación de la invención para su uso en la mejora de una afección en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno cognitivo.

Breve descripción de la figura

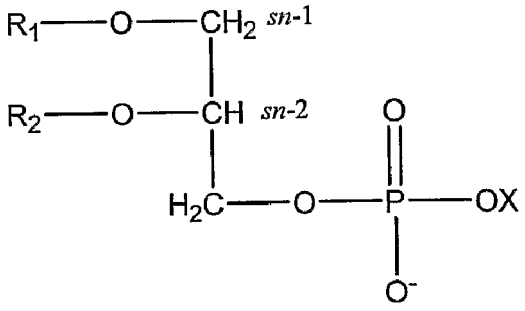
Figura 1: muestra un diagrama que representa la memoria espacial a corto plazo, memoria de evocación y memoria de reconocimiento en adultos tras la administración de la preparación lipídica A de la invención en comparación con la administración de placebo.

Descripción detallada de la invención

En el primer aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación que comprende una mezcla no derivada de mamífero de conjugados de glicerofosfolípidos de serina en la que la mezcla comprende (a) ácido linoleico (C1 8:2) conjugado con PS y (b) DHA conjugado con PS y (f) ácido eicosapentaenoico (EPA) conjugado con PS, en cuya mezcla el % p/p de (a) / el % p/p de (b) es desde 0,09 hasta 3,6 y el % p/p de (a) / el % p/p de (f) es desde 0,23 hasta 9,4.

Como se usa en el presente documento, se debe entender que el término "*lípido*", como se usa en el presente documento, engloba grasas y compuestos de tipo graso, que son esencialmente insolubles en agua y que incluyen, pero no se limitan a, triglicéridos, esteroles, ácidos grasos, etc.

Como se usa en el presente documento, los términos "*glicerofosfolípido*" y "*fosfolípidos*" usados de manera intercambiable, se debe entender que engloban un lípido de la fórmula general:



en la que los sustituyentes, R_1 (sustituyente en la posición *sn*-1) y R_2 (sustituyente en la posición *sn*-2), son independientes entre sí y se seleccionan de H o un grupo acilo seleccionado de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados. Cuando X es serina, es decir, $-CH_2CH(COOH)NH_2$, el fosfolípido se denomina glicerofosfolípido de serina (PS).

Las posiciones *sn*-1 y *sn*-2 como se usan en el presente documento y como se indican en la fórmula anterior, se refieren a los átomos de carbono respectivos en la cadena principal de glicerol en la que R_1 y R_2, están sustituidos en los grupos acilo correspondientes.

En la presente invención, los términos "*sustituido*" y sus equivalentes lingüísticos y el término "*conjugado*" y sus equivalentes lingüísticos se usan de manera intercambiable y se debe entender que engloban un ácido graso acilo unido covalentemente a la cadena principal glicerofosfolipídica de un glicerofosfolípido de serina de la invención. Como se indica anteriormente, el ácido graso se puede unir a las posiciones *sn*-1 y/o *sn*-2.

Como se usa en el presente documento, el término "*ácido graso*" se debe entender que engloba un ácido

carboxílico con una cola (cadena) alifática larga no ramificada, que está o bien saturada o bien insaturada, que tiene un enlace insaturado (ácidos grasos monoinsaturados) o dos o más enlaces insaturados (ácidos grasos poliinsaturados). Cuando se hace referencia a un "*ácido graso acilo*", se debe entender que engloba un radical -C(=O)-R en el que R es una cola alifática larga no ramificada, que está o bien saturada o bien insaturada, que tiene un enlace insaturado (ácidos grasos monoinsaturados) o dos o más enlaces insaturados (ácidos grasos poliinsaturados).

Los ejemplos no limitantes de ácidos grasos saturados incluyen: ácido butírico (ácido butanoico, C4:0), ácido caproico (ácido hexanoico, C6:0), ácido caprílico (ácido octanoico, C8:0), ácido cáprico (ácido decanóico, C10:0), ácido láurico (ácido dodecanoico, C12:0), ácido mirístico (ácido tetradecanoico, C14:0), ácido palmítico (ácido hexadecanoico, C16:0), ácido esteárico (ácido octadecanoico, C18:0), ácido araquídico (ácido eicosanoico, C20:0), ácido behénico (ácido docosanoico C22:0).

Los ejemplos no limitantes de ácidos grasos insaturados incluyen: ácido miristoleico (C14:1, ω-5), ácido palmitoleico (C16:1, ω-7), ácido oleico (C18:1, ω-9), ácido linoleico (C18:2, ω-6), ácido linolénico (C18:3) [ácido alfa-linolénico (C18:3, ω-3), ácido gamma-linolénico (C18:3, ω-6)], ácido eicosenoico (C20:1, ω-9), ácido araquidónico (C20:4, ω-6), ácido eicosapentaenoico (C20:5, ω-3), ácido erúcico (C22:1, ω-9), ácido docosapentanoico (C22:5, ω-3) y ácido docosahexaenoico (C22:6, ω-3), ácido nervónico (C24:1, ω-9).

Cuando se hace referencia a un "... *[ácido graso] conjugado con PS...*", se debe entender que engloba una PS en el que un ácido graso acilo está conjugado en la posición *sn*-1 y/o posición *sn*-2 de la cadena principal fosfolipídica (a través del átomo de oxígeno de glicerol). En un modo de realización, se conjuga un ácido graso en la posición *sn*-1, y la posición *sn*-2 o bien no está sustituida (por ejemplo, tiene un átomo de hidrógeno en el oxígeno de glicerol) o bien está sustituida con un grupo acilo seleccionado de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, que puede ser el mismo o diferente del de la sustitución en la posición *sn*-1. En otro modo de realización, se conjuga un ácido graso en la posición *sn*-2, y la posición *sn*-1 o bien no está sustituida (por ejemplo, tiene un átomo de hidrógeno en el oxígeno de glicerol) o bien está sustituida con un grupo acilo seleccionado de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados, que puede ser el mismo o diferente del de la sustitución en la posición *sn*-2.

Una preparación de la invención comprende típicamente una mezcla de más de dos conjugados de glicerofosfolípidos de serina de la invención, que tienen patrones de conjugación de ácidos grasos como se divulgan en el presente documento.

Cuando se hace referencia al % p/p de un ácido graso conjugado con PS en una preparación de la invención, se debe entender que el % p/p de dicho ácido graso que está conjugado con PS se calcula en relación con el peso de los ácidos grasos totales conjugados con PS en la preparación.

En un modo de realización, la mezcla de conjugados de glicerofosfolípidos de serina constituye al menos un 10 % p/p de la preparación. En otro modo de realización, la mezcla de conjugados de glicerofosfolípidos de serina constituye al menos un 20 % p/p de la preparación. En un modo de realización adicional, la mezcla de conjugados de glicerofosfolípidos de serina constituye al menos un 40 % p/p de la preparación. En todavía otro modo de realización, la mezcla de conjugados de glicerofosfolípidos de serina constituye al menos un 50 % p/p de la preparación. En un modo de realización adicional, la mezcla de conjugados de glicerofosfolípidos de serina constituye al menos un 54 % p/p de la preparación.

Se debe observar que la preparación de la invención también puede comprender otros fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidil-inositol (PI), fosfatidilglicerol (PG) y ácido fosfatídico (PA), a los cuales se unen (enlazan) covalentemente ácidos grasos acilos en o bien una de las posiciones *sn*-1 o *sn*-2 o bien ambas del resto glicerol del fosfolípido. El perfil de conjugación de ácidos grasos de cualquiera de los lípidos polares indicados anteriormente puede ser el mismo o diferente del perfil de conjugación de ácidos grasos de PS, como se divulga en el presente documento.

Los términos "*patrón de conjugación de ácidos grasos [PS]*" y "*perfil de conjugación de ácidos grasos [PS]*" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a un contenido particular de ácidos grasos específicos conjugados con PS y su posición de sustitución en la cadena principal de glicerol PS.

En un modo de realización, una preparación de la invención comprende además (c) ácido linolénico (C18:3) conjugado con PS y (b) DHA conjugado con PS, en la que el % p/p de (c) / el % p/p de (b) es desde 0,01 hasta 0,3.

En un modo de realización adicional, en una preparación de la invención que comprende ácido linolénico (C18:3) conjugado con PS, el % p/p de (c) / el % p/p de (f) es desde 0,02 hasta 0,8.

La preparación de la presente invención se puede preparar a través de procedimientos enzimáticos, químicos o de biología molecular. En resumen, la PS se puede enriquecer con ácidos grasos omega 3 u omega 6 mediante procedimientos enzimáticos, por ejemplo, enriquecimiento de un fosfolípido/lecitina natural con ácidos grasos

omega 3/omega 6 mediante transesterificación/esterificación enzimática seguida de transformación del grupo de cabeza en serina (usando enzimas PLD) para obtener un conjugado de PS-omega 3/omega 6. Otra ruta enzimática es obtener una fuente de fosfolípidos que es naturalmente rica en ácidos omega 3, tales como la lecitina derivada seres marinos (por ejemplo, cril, pescado o algas) o los fosfolípidos de huevos, y transformar sus grupos de cabeza en serina. Se debe observar que el contenido de ácidos grasos de la PS obtenido por este procedimiento tiene un contenido de omega 3 que está predeterminado por la fuente de elección (pescado, cril, algas, soja, etc.). Dichos procedimientos se han descrito en el documento WO 2005/038037.

La preparación de PS de la presente invención también se puede preparar mediante procedimientos de transesterificación/esterificación química que enriquecerán las posiciones *sn*-1 y 2 con residuos acilo omega 3 u omega 6. Dichos procedimientos de preparación de PS-omega 3 y PS-omega 6 se han descrito en el documento WO 2005/038037.

Alternativamente, la preparación de PS de la presente invención se puede preparar mediante procedimientos de OGM (organismos genéticamente modificados)/biotecnología, por ejemplo, proporcionando organismos que producen fosfolípidos con ácidos grasos omega 3 u omega 6 para obtener fosfolípidos enriquecidos con omega 3 u omega 6 PS. Puede ser preferente usar plantas o microorganismos genomanipulados para evitar el uso de fuentes animales.

Por tanto, se prepara una mezcla de conjugados de glicerofosfolípidos de serina de la invención a partir de una fuente natural, sintética o semisintética o cualquier combinación de las mismas. En un modo de realización de la presente invención, dicha fuente natural se deriva de una cualquiera de fuentes vegetales (tales como por ejemplo, soja y algas), animales no mamíferos (tales como por ejemplo, cril, peces (tales como por ejemplo, arenque y bacaladilla)), o de microorganismos (tales como por ejemplo, bacterias) o cualquier combinación de las mismas. La PS de diferentes fuentes tiene diferentes patrones de conjugación de ácidos grasos. Por ejemplo, la lecitina de soja contiene niveles más altos de ácido linoleico conjugado con PS en comparación con la lecitina marina que contiene niveles más altos de DHA conjugado con PS.

En todavía en otro modo de realización, la producción de dicha preparación lipídica implica una catálisis enzimática.

La PS extraída de la corteza bovina (BC-PS) se asocia con un efecto positivo sobre la función cerebral y las capacidades cognitivas, mientras que la PS derivada de la soja (SB-PS) obtuvo resultados no concluyentes con respecto a su capacidad para mejorar las funciones cognitivas. Sin quedar limitada a ninguna teoría, esta diferencia de eficacia se atribuyó a la diferente composición de ácidos grasos de las dos fuentes de PS. Mientras que BC-PS tiene un contenido relativamente alto de DHA y bajo contenido de LA, SB-PS está enriquecida con LA y no tiene DHA unido a su cadena principal. Por tanto, se supone que las composiciones de PS con baja proporción de LA/DHA servirán como mejores potenciadores cognitivos.

La presente invención sorprendentemente proporciona preparaciones específicas de PS con proporciones de LA/DHA de 0,09-3,6 que son tan eficaces, y en algunos casos incluso más eficaces, que preparaciones de PS con proporciones de LA/DHA más bajas (más DHA), en su capacidad de potenciar las funciones cognitivas.

La invención objeto contempla que el uso de una preparación de la invención que comprende una mezcla de glicerofosfolípidos de serina con patrones de conjugación de ácidos grasos específicos, que se pueden derivar de distintas fuentes o preparar sintéticamente, da como resultado funciones cognitivas similares o mejoradas en comparación con las preparaciones lipídicas derivadas de una única fuente o preparadas para imitar el contenido de ácidos grasos de una preparación lipídica derivada de una única fuente. Por ejemplo, una preparación lipídica que comprende PS conjugada con más LA que las preparaciones lipídicas derivadas exclusivamente de seres marino tiene un efecto similar o mejorado sobre las funciones cognitivas en comparación con o bien lípidos derivados de plantas (tales como soja) por un lado o bien lípidos derivados de seres marinos (tales como pescado) por otro lado. Dichas preparaciones lipídicas, derivadas de más de una fuente o preparadas sintéticamente para imitar el contenido de ácidos grasos de las preparaciones lipídicas derivadas de más de una fuente, también son más baratas de preparar que las preparaciones lipídicas derivadas exclusivamente de seres marinos.

La preparación de la invención puede estar en forma de aceite fluido, polvo, gránulos, cera, pasta, aceite o emulsión acuosa, y cualquier otra forma que permita su uso en las aplicaciones objetivo.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona un uso de una preparación de la invención, para la fabricación de una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional.

En un aspecto adicional, la invención proporciona una preparación de la invención para su uso en una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional.

En todavía otro aspecto adicional, la invención proporciona una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional que comprende una preparación de la invención.

Una composición nutricional como se usa en el presente documento puede ser cualquier composición nutricional que incluye, pero no se limita a, sustituto de grasa de la leche materna humana, leche artificial, productos lácteos, leche en polvo, bebidas, helados, galletas, productos de soja, panadería, pastelería y pan, salsa, sopa, comida preparada, comida congelada, condimento, confitería, aceites y grasa, margarina, pasta para untar, relleno, cereal, producto instantáneo, alimento infantil, alimento para niños pequeños, barra, aperitivo, golosinas y productos de chocolate.

El término "*leche artificial*" como se usa en el presente documento engloba leches artificiales (para recién nacidos hasta lactantes de 6 meses), fórmulas de seguimiento (para bebés de 6-12 meses) y fórmulas para el crecimiento (para niños de 1-3 años).

Un alimento funcional como se usa en el presente documento puede ser cualquier alimento funcional, incluyendo productos lácteos, helados, galletas, productos de soja, panadería, pastelería, pasteles y pan, productos instantáneos, salsa, sopa, alimentos preparados, alimentos congelados, condimentos, confitería, aceites y grasas, margarinas, productos para untar, relleno, cereales, productos instantáneos, bebidas y batidos, alimentos para lactantes, barras, aperitivos, golosinas y productos de chocolate.

Una composición nutricéutica como se usa en el presente documento puede ser cualquier producto nutricéutico, que puede ser cualquier sustancia que puede considerarse un alimento o parte de un alimento y proporciona beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades o trastornos. Dichas composiciones nutricéuticas incluyen, un aditivo alimentario, un complemento alimenticio, un complemento dietético, alimentos genomanipulados tales como, por ejemplo, verduras, productos herbarios y alimentos procesadostales como cereales, sopas y bebidas y alimentos funcionales estimulantes, alimentos médicos y alimentos farmacéuticos. Los complementos alimenticios se pueden administrar en forma de cápsulas de gelatina blandas, comprimidos, jarabes y otros sistemas de administración conocidos de complementos alimenticios.

En un modo de realización de la invención, las composiciones farmacéuticas o nutricéuticas están en una forma de administración de dosis.

Las vías de administración adecuadas para las composiciones de la invención objeto son administración oral, bucal, sublingual, administración a través de una sonda de alimentación, administración tópica, transdérmica o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En un modo de realización, los compuestos se administran por vía oral.

La dosis exacta y el régimen de administración de la composición dependerán necesariamente del efecto terapéutico que se desea alcanzar (por ejemplo, mejorar una afección en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno cognitivo) y pueden variar con la fórmula particular, la vía de administración, y la edad y el estado del sujeto individual al que se le va a administrar la composición.

Por tanto, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de la invención en combinación con adyuvantes (farmacéuticamente) aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Los adyuvantes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no perjudiciales para el destinatario de los mismos.

En un modo de realización, una composición farmacéutica de la invención comprende además al menos un agente farmacéuticamente activo.

La composición farmacéutica y nutricéutica se puede preparar mediante cualquier procedimiento bien conocido en la técnica de farmacia. Tales procedimientos incluyen la etapa de poner en contacto los ingredientes con cualquier agente adyuvante. El/Los agente(s) adyuvante(s), también denominado(s) ingrediente(s) accesorio(s), incluyen los convencionales en la técnica, tales como vehículos, cargas, aglutinantes, diluyentes, desecantes, disgregantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas y nutricéuticas de la invención pueden comprender además fibras comestibles, aroma, ingredientes de sabor e ingredientes que controlan las propiedades físicas y organolépticas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades de dosificación discretas tales como pastillas, comprimidos, microesferas, grageas o cápsulas, o como un polvo o gránulos, o como una solución, suspensión o elixir.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril acuosa y no acuosa. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo, viales y ampollas sellados, y se pueden almacenar en estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua antes de su uso. Para la administración transdérmica, pueden contemplarse, por ejemplo, geles, parches o pulverizadores.

Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo, viales y

ampollas sellados, y se pueden almacenar en estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua antes de su uso. La descripción divulga además un paquete y/o kit comercial para preparar una composición de la invención tal como una fuente de grasa comestible o artículo alimenticio de acuerdo con la invención que comprende (a) una fuente de grasa; (b) opcionalmente al menos uno de proteínas, carbohidratos, vitaminas, minerales, aminoácidos, nucleótidos y aditivos activos o no activos fisiológicamente aceptables comestibles; (c) opcionalmente al menos un vehículo o diluyente fisiológicamente aceptable comestible para portar el/los constituyente(s) definido(s) en (a) y (b); (d) medios y receptáculos para mezclar los constituyentes definidos en (a), (b) y/o (c); y (e) instrucciones de uso tales como, términos de almacenamiento, instrucciones para la preparación de la fuente de grasa o artículo alimenticio para la administración, diluciones, dosificaciones, frecuencia de administración requeridas.

Un paquete o kit comercial también puede contener una fuente de grasa de la invención en una forma lista para usar, junto con instrucciones de uso. Las dosis se determinan generalmente de acuerdo con la edad, el peso, el sexo y el estado del sujeto, de acuerdo con la buena práctica médica conocida por el médico responsable y otro personal médico.

En otro de sus aspectos, la descripción divulga un procedimiento para mejorar una afección en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno cognitivo que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una preparación de la invención.

La invención proporciona además un uso de una preparación de la invención para la fabricación de una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional para mejorar una afección en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno cognitivo.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona una preparación de la invención para su uso en la mejora de una afección en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno cognitivo. El término "*enfermedad o trastorno cognitivo*" como se usa en el presente documento se debe entender que engloba cualquier enfermedad o trastorno cognitivo. Los ejemplos de dicha enfermedad o trastorno cognitivo son trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), dislexia, deterioro de la memoria asociado a la edad y trastornos del aprendizaje, amnesia, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo sin demencia, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome predemencia, demencia, declive cognitivo relacionado con la edad, empeoramiento cognitivo, deterioro mental moderado, empeoramiento mental como resultado del envejecimiento, condiciones que influyen en la intensidad de las ondas cerebrales y/o la utilización de glucosa en el cerebro, estrés, ansiedad, depresión, trastornos de la conducta, deterioro de la concentración y atención, empeoramiento del estado de ánimo, bienestar cognitivo y mental general, trastornos neurodegenerativos, trastornos hormonales o cualquier combinación de los mismos. En un modo de realización específico, el trastorno cognitivo es deterioro de la memoria.

La frase "*mejorar una afección en un sujeto que padece una enfermedad cognitiva o un trastorno cognitivo*" como se usa en el presente documento se debe entender que engloba: mejorar los síntomas no deseados asociados con una enfermedad, trastorno o afección patológica; prevenir la manifestación de los síntomas antes de que se produzcan; ralentizar la progresión de una enfermedad o trastorno; ralentizar el empeoramiento de una enfermedad o trastorno; ralentizar el daño irreversible causado en una etapa progresiva (o crónica) de una enfermedad o trastorno; retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno (progresivo); reducir la gravedad de una enfermedad o trastorno; curar una enfermedad o trastorno; prevenir que se produzca una enfermedad o trastorno por completo (por ejemplo, en un individuo generalmente propenso a la enfermedad) o una combinación de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, en un sujeto que padece deterioro de la memoria, por ejemplo, como resultado de la enfermedad de Alzheimer, se mejoran síntomas que incluyen empeoramiento de la memoria espacial a corto plazo, memoria de evocación y/o memoria de reconocimiento, atención centrada y mantenida, aprendizaje, funciones ejecutivas y/o flexibilidad mental mediante el uso de una preparación lipídica de la invención.

En un modo de realización de la invención, una enfermedad o trastorno cognitivo se selecciona del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dislexia, deterioro de la memoria asociado a la edad y trastornos del aprendizaje, amnesia, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo sin demencia, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome predemencia, demencia, declive cognitivo relacionado con la edad, empeoramiento cognitivo, deterioro mental moderado, empeoramiento mental debido al envejecimiento, condiciones que influyen en la intensidad de las ondas cerebrales y/o la utilización de glucosa en el cerebro, estrés, ansiedad, depresión, trastornos de la conducta, deterioro de la concentración y atención, empeoramiento del estado de ánimo, bienestar cognitivo y mental general, trastornos neurodegenerativos, trastornos hormonales y cualquier combinación de los mismos.

Se apreciará que una composición (ya sea farmacéutica, nutricéutica, nutricional, etc.) o producto (por ejemplo, alimentos funcionales) de la invención se puede combinar con otros procedimientos de tratamiento conocidos en la técnica (es decir, politerapia). Por tanto, el tratamiento de enfermedades o trastornos cognitivos usando una composición o un producto de la invención se puede combinar con fármacos convencionales para el tratamiento

de enfermedades o trastornos cognitivos.

Los ejemplos de fármacos indicados para el tratamiento de enfermedades o trastornos cognitivos incluyen inhibidores de la acetilcolina esterasa (tales como por ejemplo Aricept (donepezilo), Exelon (rivastigmina), Reminyl (galantamina), antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (tales como por ejemplo, AP5 (APV, R-2-amino-5-fosfonopentanoato), AP7 (ácido 2-amino-7-fosfonoheptanoico), CPPene (ácido 3-[(R)-2-carboxipiperazin-4-il]-prop-2-enil-1-fosfónico), amantadina: dextrometorfano, dextrorfano, ibogaína, ketamina, memantina, óxido nitroso, fenciclidina, riluzol, tiletamina, aptiganel, HU-211, HU-210, remacimida, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico, DCKA (ácido 5,7-dicloroquinurénico), ácido quinurénico y lacosamida.

Una composición o producto de la invención también se puede administrar junto con otros compuestos, incluyendo ácido fólico, vitaminas, minerales, aminoácidos, nucleótidos, antioxidantes, etc.

Ejemplos

Ejemplo 1

Procedimiento de preparar una preparación lipídica

Las preparaciones lipídicas A, A1, A2, C, D, F, G, H, I, J, K, L, M y N se preparan como sigue:

Se disolvió lecitina marina producida mediante un procedimiento de extracción de la biomasa derivada de pescado (principalmente arenque y bacaladilla) en disolventes orgánicos y se dejó que reaccionara con una solución acuosa que contiene L-serina, $CaCl_2$, fosfolipasa D (PLD) y tampón acetato a un pH de 5,6. Se purificó la preparación de PS resultante mediante la eliminación de la fase acuosa, evaporación de los disolventes orgánicos y etapas de purificación adicionales. El polvo resultante contenía un 44 % de PS y un 31 % de DHA de ácidos grasos PS.

Se hizo reaccionar lecitina de soja enriquecida con PC con medio acuoso que contiene L-serina, $CaCl_2$, PLD y tampón acetato a un pH de 5,6. Se lavó la preparación de PS resultante de material soluble en agua (sales, serina, etc.) y se purificó adicionalmente. El polvo resultante contenía un 67,4 % de PS.

Se mezclaron entre sí el polvo obtenido del origen de lecitina marina y el polvo obtenido del origen de lecitina de la soja en proporciones como se describen en la tabla 5.

Alternativamente, se preparan las preparaciones lipídicas A, A1, A2, C, D, F, G, H, I, J, K, L, M y N como sigue:

Se disuelven conjuntamente 120 gramos de lecitina marina y 60 gramos de lecitina de soja enriquecida con PC en disolventes orgánicos en un reactor de laboratorio de vidrio de 3 litros. Se deja que reaccione la fase orgánica descrita con una solución acuosa que contiene L-serina, $CaCl_2$, PLD y tampón acetato a un pH de 5,6. Se purifica la PS resultante mediante la eliminación de la fase acuosa, evaporación de los disolventes orgánicos y etapas de purificación adicionales.

Se preparó una la preparación lipídica B como sigue:

Se disolvió lecitina marina producida mediante un procedimiento de extracción de la biomasa derivada de pescado (principalmente arenque y bacaladilla) en disolventes orgánicos y se dejó que reaccionara con una solución acuosa que contiene L-serina, $CaCl_2$, fosfolipasa D (PLD) y tampón acetato a un pH de 5,6. Se purificó la preparación de PS resultante mediante la eliminación de la fase acuosa, evaporación de los disolventes orgánicos y etapas de purificación adicionales. El polvo resultante contenía un 44 % de PS y un 31 % de DHA de ácidos grasos PS.

Se preparó una la preparación lipídica E como sigue:

Se hizo reaccionar lecitina de soja enriquecida con PC para dar PS en medio acuoso que contiene L-serina, $CaCl_2$, PLD y tampón acetato a un pH de 5,6. Se lavó la PS resultante de material soluble en agua (sales, serina, etc.) y se purificó adicionalmente. El polvo resultante contenía un 67 % de PS.

La tabla 5 proporciona la proporción de ácidos grasos y la proporción de origen de las preparaciones A, B, C, D, E y F de los ejemplos a continuación. Se especifica adicionalmente el contenido de ácidos grasos y fosfolípidos de cada una de estas preparaciones lipídicas en las tablas 2 y 3 a continuación.

Las preparaciones lipídicas A, A1 y A2 son lotes diferentes de la misma preparación.

Las preparaciones lipídicas A, A1 y A2 tienen una proporción entre ácido linoleico (C18:2) (LA) conjugado con PS (% p/p) y ácido docosahexaenoico (DHA) conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,9-1,4; tienen una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,08-0,13; tienen una proporción entre LA (18:2) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 2,3-3,5; y tienen una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con

PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,2-0,3, en las que el DHA total conjugado con PS constituye aproximadamente un 19-22 % p/p de los ácidos grasos totales conjugados con PS.

La preparación lipídica B (derivada al 100 % de seres marinos) tiene una proporción entre ácido linoleico (LA) (C18:2) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de como máximo aproximadamente 0,02; tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de como máximo aproximadamente 0,02; tiene una proporción entre LA (18:2) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) de como máximo aproximadamente 0,05; y tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) de como máximo aproximadamente 0,05; en la que el DHA total conjugado con PS constituye aproximadamente un 31 % p/p de los ácidos grasos totales conjugados con PS.

La preparación lipídica C tiene una proporción entre ácido linoleico (LA) (C18:2) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,1; tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,01; tiene una proporción entre LA (18:2) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,23; y tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,02; en la que el DHA total conjugado con PS constituye aproximadamente un 30 % p/p de los ácidos grasos totales conjugados con PS.

La preparación lipídica D tiene una proporción entre ácido linoleico (LA) (C18:2) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 3,6; tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,3; tiene una proporción entre LA (18:2) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 9,4; y tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,8; en la que el DHA total conjugado con PS constituye aproximadamente un 11% p/p de los ácidos grasos totales conjugados con PS.

La preparación lipídica E (derivada al 100% de soja) tiene una proporción entre ácido linoleico (LA) (C18:2) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) superior a 100; tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) superior a 10; tiene una proporción entre LA (18:2) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) superior a 100; y tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) superior a 10, prácticamente sin DHA.

La preparación lipídica F tiene una proporción entre ácido linoleico (LA) (C18:2) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 9; tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 0,7; tiene una proporción entre LA (18:2) conjugado con PS (% p/p) y EPA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 23; y tiene una proporción entre ácido linolénico (18:3) conjugado con PS (% p/p) y DHA conjugado con PS (% p/p) de aproximadamente 1,8; en la que el DHA total conjugado con PS constituye aproximadamente un 5,6% p/p de los ácidos grasos totales conjugados con PS.

Para evitar situaciones hiperinflamatorias, es preferente administrar un complemento de ácidos grasos omega 3 en una proporción equilibrada con los ácidos grasos omega 6 a los sujetos. Los ácidos grasos omega 3 aumentan el tiempo de sangrado, disminuyen la agregación plaquetaria, la viscosidad sanguínea y el fibrinógeno; y aumentar la deformabilidad de los eritrocitos; disminuyendo así la tendencia a la formación de trombos. La tabla 8 muestra la proporción entre los ácidos grasos omega 6 y omega 3 conjugados con PS y muestra que las preparaciones A, C y D tienen proporciones equilibradas mientras que una proporción de <0,01 (como en la preparación B) o > 10 (como en la preparación E) se puede considerar no equilibrada.

Se debe entender que la invención objeto no se limita a las preparaciones A, C y D. También se prevén otras preparaciones (G-N) que comprenden, por ejemplo, un 50 %, un 55 %, un 60 %, un 65 %, un 70 %, un 80 %, un 85 % y un 90 % de material marino (es decir, un 50 %, un 45 %, un 40 %, un 35 %, un 30 %, un 20 %, un 15 % y un 10 % de material de soja) (tabla 9).

Ejemplo 2

Eficacia de la preparación lipídica A

I. Se investigó la eficacia de la preparación lipídica A (preparada de acuerdo con el ejemplo 1 anterior) en un ensayo de un solo centro, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de ~3 meses en ancianos con un rendimiento cognitivo deteriorado.

De acuerdo con el diseño del estudio, se pretendió aleatorizar a 160 sujetos después de la selección en uno de los dos grupos de tratamiento, 80 sujetos en cada grupo de tratamiento:

(a) Se administró 1 cápsula que contenía 200 mg de preparación lipídica A, tres (3) veces al día con las comidas.

(b) Placebo - se administró 1 cápsula que contenía 260-270 mg de celulosa tres (3) veces al día con las comidas.

Las cápsulas que contenían la preparación lipídica A y las cápsulas de placebo eran de apariencia, sabor y olor idénticos.

Se sometieron a prueba las funciones de memoria de 15 sujetos que recibieron tratamiento con preparación A y 18 sujetos que recibieron cápsulas de placebo usando el programa informático de evaluación neuropsicológica computarizado NexAde (NexSig Neurological Examination Technologies Ltd, Israel) al inicio del estudio y los siguientes ~3 meses de tratamiento.

El programa informático de evaluación neuropsicológica computarizado consistió en siete tareas separadas incluyendo: detección de símbolos, identificación de patrones, recuerdo de patrones, sustitución de símbolos por dígitos, repetición de secuencia de dígitos hacia adelante, repetición de secuencia de dígitos hacia atrás y recuerdo de patrón diferido. Basándose en los resultados obtenidos en las tareas individuales, se calcularon ocho puntuaciones compuestas cognitivas incluyendo atención centrada (la capacidad de responder discretamente a estímulos visuales, auditivos o táctiles específicos), atención mantenida (la capacidad de mantener una respuesta conductual consistente durante la actividad continua y repetitiva), memoria de reconocimiento (la capacidad de identificar información almacenada previamente), memoria de evocación (implica profundizar en la memoria y recuperar información en base a un estímulo/respuesta), aprendizaje visoespacial, memoria espacial a corto plazo (un sistema de memoria que almacena información espacial durante unos segundos de modo que se puede usar en función de las tareas cognitivas en curso), funciones ejecutivas y flexibilidad mental. También se calculó un puntuación final que consideró todas las puntuaciones compuestas cognitivas. El programa informático presentó formas diferentes, aunque equivalentes, de las pruebas, lo que permitió las pruebas repetidas. Todas las tareas estaban controladas por ordenador y no se requería experiencia previa con ordenadores o mecanografía (Aharonson V, Korczyn AD: *Human computer interaction in the administration and analysis of neuropsychological tests. elsevier science publishers B. V. 2004; 73: 43-53*).

Resultados

La figura 1 indica que la preparación lipídica A mejora los parámetros de memoria tras un periodo de tratamiento de ~3 meses.

La figura 1 muestra tres de los parámetros de memoria que se sometieron a prueba: memoria de evocación, memoria de reconocimiento y memoria espacial a corto plazo. La evocación y reconocimiento de memoria es un "proceso" usado para recuperar información de la memoria. La evocación de la memoria implica profundizar en la memoria y traer de vuelta la información en base a un estímulo/respuesta, y la memoria de reconocimiento indica la capacidad de identificar información almacenada previamente. La memoria espacial a corto plazo es un sistema de memoria que almacena información espacial durante unos pocos segundos de modo que se pueda usar en función de las tareas cognitivas en curso. Los resultados presentados en la figura 1 muestran que la preparación lipídica A mejora el rendimiento cognitivo de las capacidades de aprendizaje y memoria en comparación con el placebo.

Por tanto, la preparación lipídica A mejora el deterioro cognitivo leve y el deterioro de la memoria asociado a la edad.

II. Se investigó adicionalmente la eficacia de la preparación lipídica A (preparada de acuerdo con el ejemplo 1 anterior) en un ensayo de un solo centro de 3 meses, en 52 ancianos (edad ≥ 60) con un rendimiento cognitivo deteriorado.
Los sujetos recibieron una cápsula que contenía 200 mg de preparación lipídica A (que contenía 100 mg de PS) tres veces al día.

Se sometieron a prueba las funciones de memoria de los sujetos al inicio del y tras 3 meses de tratamiento usando los siguientes procedimientos de prueba:

1. Herramienta de evaluación cognitiva computarizada NexAde ™ (como se describe anteriormente).

2. Prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey (AVLT) (Rey A: *L'Examen Clinique en Psychologie Paris: Press Universitaire de France 1964*).

Esta prueba consistió en una lista de 15 sustantivos comunes, que se leyeron al sujeto en cinco ensayos consecutivos (ensayos 1 hasta 5); a cada lectura le siguió una tarea de evocación libre. En el ensayo 6, se presentó una lista de interferencia de 15 sustantivos comunes nuevos, seguido de una evocación libre de estos sustantivos nuevos. En el ensayo 7, sin lectura adicional, se les pidió nuevamente a los sujetos que evocaran la primera lista. Veinte minutos más tarde, y nuevamente sin una lectura adicional, se les pidió a los sujetos que volvieran a evocar la primera lista (prueba 8). Se derivaron cinco puntuaciones diferentes de la prueba; memoria

de evocación inmediata (puntuación de prueba 1), evocación inmediata total (suma de puntuaciones de prueba 1 y 6), mejor aprendizaje (prueba 5), aprendizaje verbal total (suma de puntuaciones de prueba 1 hasta 5) y memoria de evocación diferida (prueba 8).

Resultados

La tabla 1 indica que la preparación lipídica A mejora significativamente la puntuación final de la herramienta de evaluación cognitiva computarizada. Esta puntuación es un cálculo ajustado que suma las diferentes puntuaciones compuestas. La tabla 1 muestra pruebas individuales (evocación de dígitos hacia adelante y hacia atrás) y puntuaciones compuestas específicas (atención centrada, memoria de evocación y memoria de reconocimiento) que mejoraron significativamente. Se concluye que la composición lipídica A mejora significativamente numerosos parámetros cognitivos, tal como la atención, la memoria y el aprendizaje.

Tabla 1: Efecto de la preparación lipídica A sobre los parámetros de la herramienta de evaluación cognitiva computarizada

Parámetros sometidos a prueba	**Cambio medio desde el valor de referencia ± SE**	**p***
Evocación de dígitos hacia adelante	5,44 ± 2,54	0,076
Evocación de dígitos hacia atrás	2,98 ± 2,38	0,001
Atención centrada	3,81 ± 1,65	0,003
Memoria de reconocimiento	8,29 ± 2,06	0,032
Memoria de evocación	5,17 ± 1,46	0,025
Puntuación final	5,12 ± 1,77	0,002

* Basándose en la prueba de T de Student bilateral para muestras dependientes.

La tabla 2 indica que la preparación lipídica A mejora los diferentes parámetros del procedimiento de Rey-AVLT, y por tanto confirma adicionalmente las propiedades de potenciación cognitiva de la preparación. Específicamente, la composición lipídica A mejora significativamente la memoria de evocación inmediata y diferida, el mejor aprendizaje, el aprendizaje total y la evocación inmediata total.

Tabla 2: Efecto de la preparación lipídica A sobre los parámetros de Rey-AVLT

Parámetros sometidos a prueba	**Cambio medio desde el valor de referencia ± SE**	**p***
Memoria de evocación inmediata	1,87 ± 0,26	< 0,001
Mejor aprendizaje	0,65 ± 0,28	< 0,001
Memoria de evocación diferida	1,10 ± 0,32	< 0,001
Aprendizaje verbal total	6,17 ± 0,94	< 0,001
Evocación inmediata total	2,19 ± 0,43	< 0,001

* Basándose en la prueba de T de Student bilateral para muestras dependientes.

En conclusión, la preparación lipídica A mejora el deterioro cognitivo leve y el deterioro de la memoria asociado a la edad.

Ejemplo 3

Eficacia de las preparaciones lipídicas B, C, D, E y F

Todos los ensayos descritos sometieron a prueba la misma población (sujetos ancianos con un rendimiento cognitivo deteriorado) y utilizaron las mismas herramientas de evaluación cognitiva.

Eficacia de la preparación lipídica B (para fines comparativos)

Se investigó la eficacia de la preparación lipídica B (preparada de acuerdo con el ejemplo 1 anterior) en un

ensayo de un solo centro, de marco abierto, de ~3 meses, en 16 ancianos (edad ≥ 60) con un rendimiento cognitivo deteriorado.

Se administró 1 cápsula que contenía 227 mg de preparación lipídica B (que contenía 100 mg de PS), tres (3) veces al día con las comidas.

Se sometieron a prueba las funciones de memoria de los sujetos al inicio y tras 3 meses de tratamiento usando una herramienta de evaluación cognitiva computarizada esencialmente como se describe en el ejemplo 2 anterior.

Resultados

La tabla 3 indica que la preparación lipídica B mejora la puntuación final de la herramienta de evaluación cognitiva computarizada. Aunque la mejora no alcanzó una significación estadística, su magnitud era comparable a la observada tras el consumo de la preparación lipídica A (véase la tabla 1). También se detectó una mejora en las pruebas individuales (evocación de dígitos hacia adelante y hacia atrás) y puntuaciones compuestas específicas (memoria espacial a corto plazo, atención centrada, memoria de evocación y memoria de reconocimiento) que mejoraron con la preparación lipídica B. Una vez más, la magnitud del efecto era comparable a la obtenida tras el tratamiento con la preparación A (véase la tabla 1), pero la mejora no siempre alcanzó una significación estadística. Por tanto, se concluye que la preparación lipídica B mejora varios parámetros cognitivos de forma similar a la preparación lipídica A, sin embargo, dado que la mejora no siempre alcanzó una significación estadística, parece que la preparación lipídica A tiene una ventaja con respecto a la preparación lipídica B para mejorar las capacidades cognitivas y para tratar el deterioro cognitivo leve y el declive de la memoria asociado a la edad. Estos resultados son sorprendentes ya que la preparación lipídica B tiene una proporción LA/DHA más baja (más DHA) en comparación con la preparación lipídica A.

Tabla 3: Efecto de la preparación lipídica B sobre los parámetros de la herramienta de evaluación cognitiva computarizada

Parámetros sometidos a prueba	**Cambio medio desde el valor de referencia ± SE**	**p***
Evocación de dígitos hacia adelante	4,63 ± 5,70	0,870
Evocación de dígitos hacia atrás	0,88 ± 4,94	0,987
Atención centrada	3,25 ± 3,21	0,070
Memoria de reconocimiento	2,75 ± 2,20	0,033
Memoria de evocación	5,94 ± 2,79	0,032
Puntuación final	5,05 ± 2,67	0,133

* Basándose en la prueba de T de Student bilateral para muestras dependientes.

Eficacia de la preparación lipídica C

Se investiga la eficacia de la preparación lipídica C en un ensayo de un solo centro, de marco abierto, de ~3 meses, en 8 ancianos con un rendimiento cognitivo deteriorado.

Se administra 1 cápsula que contiene 222 mg de preparación lipídica C (que contiene 100 mg de PS), tres (3) veces al día con las comidas.

Se someten a prueba las funciones de memoria de los sujetos usando la herramienta de evaluación cognitiva computarizada y Rey-AVLT esencialmente como se describe en el ejemplo 2.

Resultados

La preparación lipídica C mejora la memoria de evocación, la memoria de reconocimiento, la atención, la concentración, el aprendizaje y la memoria espacial a corto plazo tras un periodo de tratamiento de ~3 meses. La mejora de todos los parámetros sometidos a prueba es similar a la mejora tras ~3 meses de tratamiento con la preparación lipídica A (ejemplo 2) y similar o mejor que la mejora tras ~3 meses de tratamiento con la preparación lipídica B.

Eficacia de la preparación lipídica D

Se investiga la eficacia de la preparación lipídica D en un ensayo de un solo centro, de marco abierto, de ~3

meses, en 8 ancianos con un rendimiento cognitivo deteriorado.

Se administra 1 cápsula que contiene 176 mg de preparación lipídica D (que contiene 100 mg de PS), tres (3) veces al día con las comidas.

Se someten a prueba las funciones de memoria de los sujetos usando la herramienta de evaluación cognitiva computarizada y Rey-AVLT esencialmente como se describe en el ejemplo 2.

Resultados

La preparación lipídica D mejora la memoria de evocación, la memoria de reconocimiento, la atención, la concentración, el aprendizaje y la memoria espacial a corto plazo tras un periodo de tratamiento de ~3 meses. La mejora de todos los parámetros sometidos a prueba es similar a la mejora tras ~3 meses de tratamiento con la preparación lipídica A (ejemplo 2) y C, y similar o mejor que la mejora tras ~3 meses de tratamiento con la preparación lipídica B.

Eficacia de la preparación lipídica E (para fines comparativos)

Se investigó la eficacia de la preparación lipídica E (preparada de acuerdo con el ejemplo 1 anterior) en un ensayo de un solo centro, de marco abierto, de ~3 meses, en 24 ancianos (edad ≥ 60) con un rendimiento cognitivo deteriorado.

Se administró 1 cápsula que contenía 150 mg de preparación lipídica E (que contenía 100 mg de PS), tres (3) veces al día con las comidas.

Se sometieron a prueba las funciones de memoria de los sujetos al inicio y tras 3 meses de tratamiento usando el procedimiento de Rey-AVLT esencialmente como se describe en el ejemplo 2.

Resultados

La Tabla 4 indica que la preparación lipídica E, como la preparación lipídica A, mejora los parámetros sometidos a prueba en el procedimiento de Rey-AVLT. Sin embargo, en comparación con la preparación lipídica A, la magnitud del efecto era considerablemente menor. La comparación entre la preparación lipídica A y E reveló una diferencia estadísticamente significativa, a favor de la preparación A, entre los dos tratamientos en la evocación inmediata ($p = 0,05$) y evocación inmediata total ($p = 0,03$) y una tendencia en la puntuación de aprendizaje total ($p = 0,13$). Esta diferencia refleja la superioridad de la preparación lipídica A con respecto a la preparación lipídica E en el tratamiento del empeoramiento cognitivo.

Tabla 4: Efecto de la preparación lipídica E sobre los parámetros de Rey-AVLT

Parámetros sometidos a prueba	**Cambio medio desde el valor de referencia ± SE**	**p***
Memoria de evocación inmediata	0,96 ± 0,36	0,032
Mejor aprendizaje	0,42 ± 0,53	0,002
Memoria de evocación diferida	0,71 ± 0,50	< 0,001
Aprendizaje verbal total	3,54 ± 1,47	< 0,001
Evocación inmediata total	0,58 ± 0,48	0,001

* Basándose en la prueba de T de Student bilateral para muestras dependientes.

Además, se someten a prueba las funciones de memoria de los sujetos al inicio y tras 3 meses de tratamiento usando la herramienta de evaluación cognitiva computarizada esencialmente como se describe en el ejemplo 2.

Resultados

La preparación lipídica E tiende a mejorar la memoria de evocación, la memoria de reconocimiento, la atención, la concentración, el aprendizaje y la memoria espacial a corto plazo solo a una magnitud menor tras un periodo de tratamiento de ~3 meses. La mejora de todos los parámetros sometidos a prueba es menor que la mejora tras ~3 meses de tratamiento con cualquiera de las preparaciones lipídicas A (ejemplo 2), B, C y D.

Eficacia de la preparación lipídica F (para fines comparativos)

Se investiga la eficacia de la preparación lipídica en un ensayo de un solo centro, de marco abierto, de ~3 meses, en 8 ancianos con un rendimiento cognitivo deteriorado.

Se administra 1 cápsula que contiene 162 mg de preparación lipídica F (que contiene 100 mg de PS), tres (3) veces al día con las comidas. Se someten a prueba las funciones de memoria de los sujetos usando la herramienta de evaluación cognitiva computarizada y el procedimiento de Rey-AVLT esencialmente como se describe en el ejemplo 2.

Resultados

La preparación lipídica F tiende a mejorar la memoria de evocación, la memoria de reconocimiento, la atención, la concentración, el aprendizaje y la memoria espacial a corto plazo solo a una magnitud menor tras un periodo de tratamiento de ~3 meses. La mejora de todos los parámetros sometidos a prueba es menor que la mejora tras ~3 meses de tratamiento con cualquiera de las preparaciones lipídicas A (ejemplo 2), B, C y D.

Tabla 5: Contenido* de ácido graso y preparaciones de origen A-F

	%* p/p de LA conjugado con PS / % p/p de DHA conjugado con PS	% p/p de ácido linolénico conjugado con PS / % p/p de DHA conjugado con PS	% p/p de LA conjugado con PS / % p/p de EPA conjugado con PS	% p/p de ácido linolénico conjugado con PS / % p/p de EPA conjugado con PS	% de PS de fuente de soja	% de PS de origen marino
Preparación A	1:1	0,08:1	2,5:1	0,2:1	25	75
Preparación A1	0,94:1	0,09:1	2,36:1	0,23:1	25	75
Preparación A2	1,38:1	0,13:1	3,46:1	0,32:1	25	75
Preparación B	< 0,02:1	≤ 0,02:1	≤ 0,05:1	≤ 0,05:1	0	100
Preparación C	0,09:1	0,01:1	0,23:1	0,02:1	3	97
Preparación D	3,6:1	0,3:1	9,4:1	0,8:1	55	45
Preparación E	> 100:1	≥ 10:1	≥ 100:1	≥ 10:1	100	0
Preparación F	8,9:1	0,7:1	23:1	1,8:1	75	25

* Porcentaje en peso de un ácido graso conjugado con PS en relación con el peso de los ácidos grasos totales conjugados con PS

Tabla 6: Contenido de fosfolípidos (% p/p) de las preparaciones A-F

	PS	CP	IP	PE	PA
Preparación A	50	0-1	0-3	3	8
Preparación A1	54	0-1	0-3	3,5	9
Preparación A2	54	0-1	0-3	3,5	9
Preparación B	44	0-1	0-3	4	7,5
Preparación C	45	0-1	0-3	4	8
Preparación D	57	0-1	0-3	2,5	9
Preparación E	67	0-1	0-3	1	11
Preparación F	62	0-1	0-3	2	10

ES 2 651 417 T3

Tabla 7: Ácido graso conjugado con PS (porcentaje en peso de los ácidos grasos totales conjugados con PS)

	C14	C16	C16:1	C18	C18:1	C18:2	C18:3	C20:1	C20:5	C22:6
Preparación A	1,5	24,7	1,7	3,1	16,5	20,5	1,7	1,5	8,0	20,6
Preparación A1	1,6	20,6	0,9	2,7	15,1	20,7	2,0	1,6	8,8	22,0
Preparación A2	1,4	19,9	0,9	3,0	15,7	26,2	2,4	1,3	7,6	19,0
Preparación B	2,2	29,8	2,6	2,2	18,0	≤ 0,5	≤ 0,5	2,2	12,0	31,0
Preparación C	2,1	29,1	2,5	2,3	17,8	2,7	0,2	2,1	11,5	29,6
Preparación D	0,8	19,9	0,9	4,0	15,1	39,6	3,2	0,8	4,2	10,9
Preparación E	≤ 0,5	14,5	≤ 0,5	5,0	13,5	61,0	5,0	≤ 0,5	≤ 0,5	< 0,5
Preparación F	0,4	17,3	0,5	4,5	14,3	50	4,1	0,4	2,2	5,6

Tabla 8: Proporción entre ácidos grasos omega 6 y ácidos grasos omega 3 en PS

	Proporción de omega 6/omega 3
Preparación A	**0,7**
Preparación A1	**0,63**
Preparación A2	**0,9**
Preparación B	**≤ 0,01**
Preparación C	**0,06**
Preparación D	**2,2**
Preparación E	**≥ 10**
Preparación F	**4,2**

ES 2 651 417 T3

Tabla 9: Contenido* de ácidos grasos y fuente de preparaciones G-N

	% p/p* de LA conjugado con PS / % p/p de DHA conjugado con PS	% p/p de ácido linolénico conjugado con PS / % p/p de DHA conjugado con PS	% p/p de LA conjugado con PS / % p/p de EPA conjugado con PS	% p/p de ácido linolénico conjugado con PS / % p/p de EPA conjugado con PS	% de PS de fuente de soja	% de PS de origen marino
Preparación G	3:1	0,24:1	7,7:1	0,6:1	50	50
Preparación H	2,4:1	0,2:1	6,3:1	0,5:1	45	55
Preparación I	2:1	0,16:1	5:1	0,4:1	40	60
Preparación J	1,6:1	0,13:1	4,2:1	0,3:1	35	65
Preparación K	1,3:1	0,1:1	3,3:1	0,27:1	30	70
Preparación L	0,75:1	0,06	1,9:1	0,16:1	20	80
Preparación M	0,53:1	0,04:1	1,4:1	0,1:1	15	85
Preparación N	0,33:1	0,03:1	0,9:1	0,07:1	10	90

* Porcentaje en peso de un ácido graso conjugado con PS en relación con el peso de los ácidos grasos totales conjugados con PS

ES 2 651 417 T3

REIVINDICACIONES

1. Una preparación que comprende una mezcla no derivada de mamífero de conjugados de glicerofosfolípidos de serina, en la que la mezcla comprende (a) ácido linoleico (C18:2) conjugado con fosfatidilserina (PS) y (b) ácido docosahexaenoico (DHA) conjugado con PS, y (f) ácido eicosapentaenoico (EPA) conjugado con PS, en cuya mezcla el % p/p de (a) / el % p/p de (b) es desde 0,09 hasta 3,6 y el % p/p de (a) / el % p/p de (f) es desde 0,23 hasta 9,4.

2. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el glicerofosfolípido de serina constituye al menos un 10 % p/p de la preparación.

3. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el glicerofosfolípido de serina constituye al menos un 40 % p/p de la preparación.

4. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el glicerofosfolípido de serina constituye al menos un 50 % p/p de la preparación.

5. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el glicerofosfolípido de serina constituye al menos un 54 % p/p de la preparación.

6. Una preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además (c) ácido linolénico (C18:3) conjugado con PS y (b) DHA conjugado con PS en la que el % p/p de (c) / el % p/p de (b) es desde 0,01 hasta 0,3.

7. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el % p/p de (c) / el % p/p de (f) es desde 0,02 hasta 0,8.

8. Uso de una preparación de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, para la fabricación de una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional.

9. Uso de una preparación de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional es para mejorar una afección en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno cognitivo.

10. Un uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad o trastorno cognitivo se selecciona del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dislexia, deterioro de la memoria asociado a la edad y trastornos del aprendizaje, amnesia, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo sin demencia, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome predemencia, demencia, declive cognitivo relacionado con la edad, empeoramiento cognitivo, deterioro mental moderado, empeoramiento mental debido al envejecimiento, condiciones que influyen en la intensidad de las ondas cerebrales y/o la utilización de glucosa en el cerebro, estrés, ansiedad, depresión, trastornos de la conducta, deterioro de la concentración y atención, empeoramiento del estado de ánimo, bienestar cognitivo y mental general, trastornos neurodegenerativos, trastornos hormonales y cualquier combinación de los mismos.

11. Una preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional.

12. Una preparación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en la mejora de una afección en un sujeto que padece una enfermedad o trastorno cognitivo.

13. Una preparación de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la enfermedad o trastorno cognitivo se selecciona del grupo que consiste en trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, dislexia, deterioro de la memoria asociado a la edad y trastornos del aprendizaje, amnesia, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo sin demencia, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, síndrome predemencia, demencia, declive cognitivo relacionado con la edad, empeoramiento cognitivo, deterioro mental moderado, empeoramiento mental debido al envejecimiento, condiciones que influyen en la intensidad de las ondas cerebrales y/o la utilización de glucosa en el cerebro, estrés, ansiedad, depresión, trastornos de la conducta, deterioro de la concentración y atención, empeoramiento del estado de ánimo, bienestar cognitivo y mental general, trastornos neurodegenerativos, trastornos hormonales y cualquier combinación de los mismos.

14. Una composición nutricional, farmacéutica o nutricéutica o un alimento funcional que comprende una preparación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

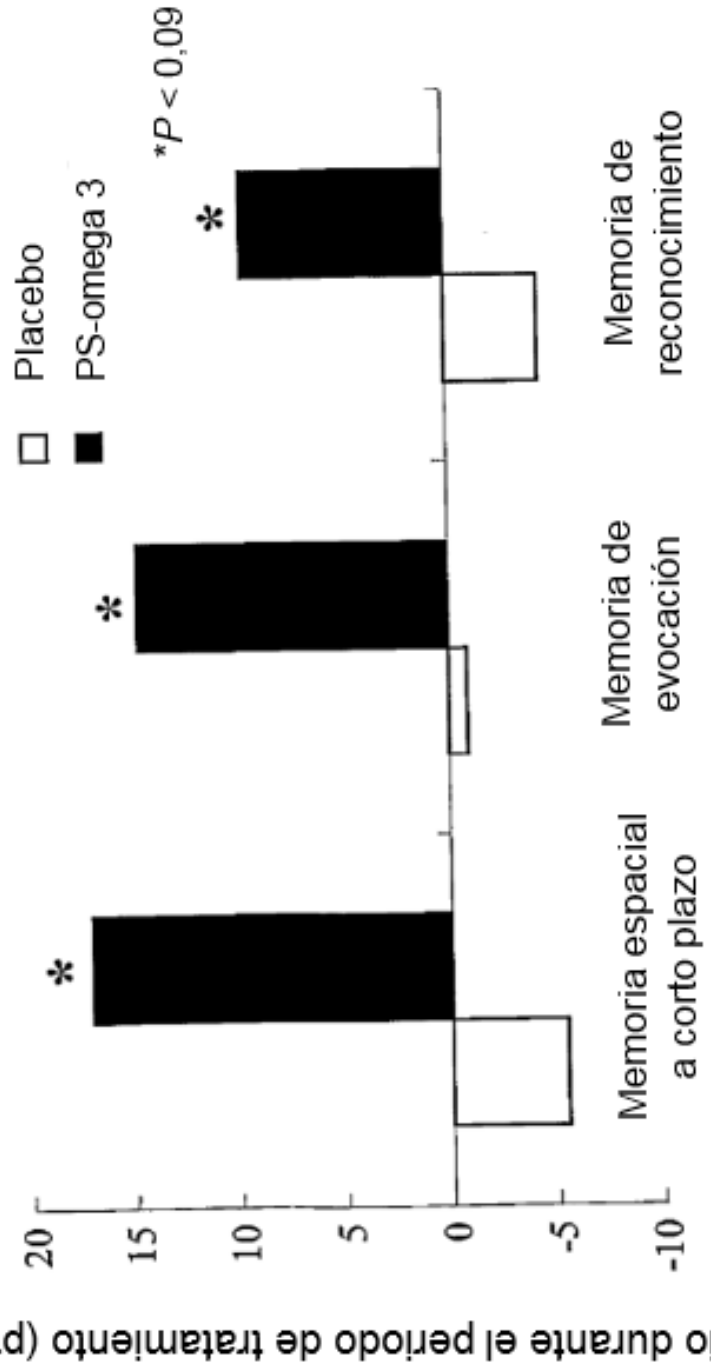

Placebo
PS-omega 3
*P < 0,09
Memoria de reconocimiento
Memoria de evocación
Memoria espacial a corto plazo
20
15
10
5
0
-5
-10
Cambio durante el periodo de tratamiento (pts.)

FIG.1