

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 445**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A23L 13/00 (2006.01)

A23L 11/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2012 PCT/NL2012/050158**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12125034**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2012 E 12711978 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2685961**

54 Título: **Método para tratar un traumatismo neurológico**

30 Prioridad:

14.03.2011 WO PCT/NL2011/050176

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

25.10.2018

73 Titular/es:

**N.V. NUTRICIA (100.0%)
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL**

72 Inventor/es:

**DE WILDE, MATTHEUS CORNELIS;
SIJBEN, JOHANNES WILHELMUS CHRISTINA;
KAMPHUIS, PATRICK JOSEPH GERARDUS
HENDRIKUS y
HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 687 445 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

Método para tratar un traumatismo neurológico

- 5 [0001] La invención pertenece al ámbito de la nutrición médica y se refiere más particularmente a una composición para usar en el tratamiento de una lesión de la médula espinal (LME).

Descripción de los antecedentes

- 10 [0002] Durante la última década, la uridina, la colina y los ácidos grasos omega-3 tales como el DHA han sido objeto de atención como componentes activos para el tratamiento de la disfunción cognitiva y el deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE). Estos compuestos son precursores limitadores de la velocidad para la síntesis de fosfátidos de la membrana.
- 15 [0003] WO2007/089703 (Massachusetts Institute of Technology) divulga uridina para tratar el DMAE, la disfunción hipocampal, trastornos de la memoria y lesiones cerebrales, que comprende una composición que comprende uridina. En una forma de realización, la composición que comprende la uridina tiene una fracción lipídica que comprende ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentanoico, ácido docosapentaenoico, o una combinación de los mismos. Además del aceite de pescado, la fracción grasa no se especifica. En una forma de
- 20 realización, esta publicación divulga una composición que comprende UMP, colina, aceite de pescado, carbohidrato y proteína de la leche, sin asociarla a ningún trastorno neurológico en particular.
- [0004] WO 2009/059306 (Massachusetts Institute of Technology) proporciona un método de evaluación del cumplimiento del sujeto con un régimen de suplementación dietética de uridina, utilizando imágenes por
- 25 resonancia magnética (IRM). La suplementación dietética puede incluir además colina y ácidos grasos omega-3 tales como el DHA. Esta publicación trata sobre la medición de los niveles de citidina en el cerebro, pero no proporciona ningún tratamiento en sí.
- [0005] WO 2009/002165 (N.V. Nutricia) divulga una fracción lipídica para mejorar la función cerebral. Se centra
- 30 en trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Alzheimer y el deterioro de la función cognitiva, en cuyo caso la composición puede comprender además UMP. La composición lipídica implica una proporción específica de los ácidos grasos de cadena media ácido hexanoico y ácido octanoico, y comprende además DHA y EPA. Debería haber más de 0,4 g de ácido alfa-linolénico por 100 g de ácidos grasos. Adicionalmente, esta publicación indica que la cantidad de la suma de C6:0 + C7:0+ C8:0 ácidos grasos a la suma de C9:0 + C10:0 es
- 35 al menos 2,5:1.
- [0006] WO 2007/073178 (N.V. Nutricia) divulga una composición que comprende a) DHA, DPA y/o EPA en combinación con b) una fracción de proteína que proporciona cisteína y/o taurina, y c) una fracción mineral que
- 40 comprende al menos uno de entre manganeso y molibdeno, para usar en el tratamiento de trastornos neurológicos, para la mejora de la función de las células nerviosas, la reducción en la formación de placas, neuropatías y la mejora de función del sistema nervioso. La uridina y la colina se mencionan como componentes adicionales.
- [0007] El efecto de un alimento médico que contiene una mezcla de DHA/EPA, uridina, colina, fosfolípidos y
- 45 vitaminas B, C y E tal como se describe en WO 2007/073178 como se ha mencionado anteriormente sobre la función cognitiva se investigó en un ensayo clínico con personas con enfermedad de Alzheimer moderada. Los resultados se proporcionan en Scheltens et al., Alzheimer's & Dementia 6 (2010), 1-10. Se observó una mejora significativa en la tarea de memoria verbal retardada.
- [0008] Aunque se ha desarrollado una composición nutricional médica en la técnica anterior para prevenir y tratar
- 50 los síndromes de la demencia y la disfunción cognitiva asociada a ella, se ha prestado menos atención a otra clase de trastornos neurológicos, a saber aquellos provocados por traumatismos neurológicos. El traumatismo neurológico implica una lesión traumática en el cerebro o la médula espinal. El traumatismo neurológico causa miles de muertes y devastadoras tragedias irreversibles anualmente. Debido a que afecta a personas jóvenes
- 55 que de otro modo estarían perfectamente sanas, los años productivos perdidos como resultado de sus estragos son particularmente altos. Aunque estos trastornos neurológicos comparten muchos de los conceptos que subyacen a los mecanismos neurodegenerativos observados también para los síndromes de demencia, existen problemas específicos asociados al grupo de pacientes afectado.
- [0009] El problema por resolver está relacionado con las capacidades de un paciente que padece LME, PC o
- 60 traumatismo neurológico y con la necesidad clínica de mejorar la recuperación de la función del tejido nervioso dañado después de haberse producido la lesión. El paciente puede tener dificultades para consumir un producto nutricional debidamente (debido a la parálisis parcial de músculos necesarios para el consumo) y muchos
- 65 pacientes que sufren los síntomas de la LME o traumatismo neurológico experimentan restricciones de volumen, pérdida de apetito y una percepción del sabor alterada. También es un problema para tal paciente que sus actividades de la vida diaria, por ejemplo su capacidad para usar el cuarto de baño, se vean limitadas. Es por lo

tanto un fin de la invención resolver al menos uno de estos problemas y preferiblemente al menos 2 o incluso 3 de estos problemas simultáneamente.

[0010] Cabe señalar que eliminar meramente constituyentes (nutricionales) de la composición nutricional enseñada en la técnica para tratar pacientes con EA puede suponer una forma de dosificación de volumen bajo, pero desafortunadamente a costa del efecto neurodegenerativo. Es subóptimo reducir las cantidades de los constituyentes activos para satisfacer criterios de volumen. Por lo tanto, la técnica busca otras soluciones.

Resumen de la invención

[0011] Los inventores han observado que después de la administración de un producto que comprende (i) uno o más de uridina y citidina, o sales, fosfatos, derivados acilados o ésteres de las mismas, (ii) una fracción lipídica que comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (22:6; DHA) ácido eicosapentaenoico (20:5; EPA) y ácido docosapentaenoico (22:5; DPA), o ésteres de los mismos, donde la fracción lipídica comprende menos del 2 % en peso de ácido α -linolénico (ALA), calculado sobre el peso de todos ácidos grasos, (iii) colina, o sales o ésteres de la misma, la supervivencia neuronal después del daño neurológico inducido por una fuerza externa aumenta (figura 2). Esto es particularmente relevante para afecciones caracterizadas por muerte neuronal y supervivencia neuronal subóptima. Tales afecciones incluyen traumatismo neurológico, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, parálisis cerebral u otros eventos mecánicos que causan lesiones cerebrales, como medidas quirúrgicas, por ejemplo las que ocurren después de la cirugía de tumor cerebral. La prueba de actividad locomotora de campo abierto de Basso, Beattie y Bresnahan (BBB) es un modelo respetado en la técnica propuesto como herramienta para el estudio de las consecuencias de una lesión de la médula espinal y se usó para demostrar las conclusiones.

[0012] Además, se observó que con la composición según la invención el reclutamiento de macrófagos en el sitio de la lesión disminuye significativamente después de una lesión neurológica inducida por una fuerza externa. Es bien sabido que los macrófagos se reclutan como resultado del daño tisular y participan en la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune. Por lo tanto, una menor tasa de reclutamiento se relaciona con la presencia de una menor tasa de daño tisular e inflamación. Se destaca la Figura 4 adjunta. El menor grado de inflamación después de la administración de la composición de la invención a un mamífero que sufría daños en su tejido nervioso también se puede demostrar considerando la cantidad de oligodendrocitos en el área afectada del tejido nervioso. Como se muestra en la figura 6 adjunta, esta pareció aumentar significativamente al usar la composición de la invención. La composición según la invención puede, por lo tanto, usarse en el tratamiento de una afección inflamatoria de un tejido nervioso lesionado o dañado, preferiblemente un tejido cerebral o una parte de la médula espinal. El daño al tejido nervioso puede ser el resultado de una fuerza mecánica aplicada al tejido, por ejemplo en combate, durante el parto o debido a un accidente.

[0013] Los resultados son sorprendentes, particularmente si se observa que los efectos de la combinación de uridina, DHA y colina como se enseña en la técnica para el tratamiento de la demencia fueron limitados. Esta conclusión se puede extraer de la figura 1. Una comparación de los resultados de las Figuras 1 y 2 es posible después de corregir la 'puntuación BBB' de control en cada caso. A partir de los resultados adjuntos, también se concluyó que la fortificación con fuentes de cisteína-aurina y fracciones minerales adicionales con Mn o Mo como se enseña en la técnica no era obligatoria para su uso en el tratamiento de traumatismo neurológico/LME/PC.

Lista de las figuras

[0014]

La **Figura 1** muestra la puntuación BBB (recuperación locomotora después de LME) durante un período de 7 semanas para el control (cuadrados), la dieta UMP (círculos huecos), la dieta DHA (triángulos) y dieta la UMP + DHA (círculos llenos). No se puede observar ninguna diferencia significativa.

La **Figura 2** muestra la puntuación BBB (recuperación locomotora después de LME) durante un período de 9 semanas para el control (cuadrados) y la 'dieta de la invención' (triángulos).

La **Figura 3** muestra la supervivencia neuronal a las 9 semanas después de la lesión para el control y la "dieta de la invención".

La **Figura 4** muestra la respuesta inflamatoria para el control y la "dieta de la invención" medida en el asta dorsal (izquierda) y el asta ventral (derecha) del área de la médula espinal.

La **Figura 5** muestra el efecto de la LME y la dieta en el marcado con IBA1 y ED1 de inmunorreactividad de IBA-I y ED1 de macrófagos y microglías en animales alimentados con control y "dieta de la invención" y luego sacrificados a las 9 semanas después de la lesión. Parecía haber menos inmunorreactividad de IBA1 y ED1 en animales con "dieta de la invención" en comparación con los animales del control (B vs A para

inmunorreactividad de IBA1, D y F vs C y E para inmunorreactividad de ED1). El análisis cuantitativo confirmó que la inmunorreactividad de IBA1 en DH=asta dorsal y VH=asta ventral se redujo significativamente en animales con la "dieta de la invención" en comparación con los controles (*p<0,05).

5 La **Figura 6** muestra la respuesta de los oligodendrocitos para el control y la "dieta de la invención".

Lista de formas de realización preferidas

10 [0015] Según una forma de realización, la composición comprende:

- i) una o más de uridina y citidina, o sales, fosfatos, derivados acilados o ésteres de las mismas;
- ii) una fracción lipídica que comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (22:6; DHA) ácido eicosapentanoico (20:5; EPA) y ácido docosapentaenoico (22:5; DPA), o ésteres de los mismos, donde la fracción lipídica comprende menos del 2 % en peso de ácido α -linolénico (ALA), calculado sobre el peso de todos los ácidos grasos;
- iii) colina, o sales o ésteres de la misma;

15 donde dicha composición comprende además al menos una vitamina del complejo B; para usar en la prevención o tratamiento de lesión de la médula espinal.

20 [0016] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende una fracción lipídica que comprende ácidos grasos de cadena media (TCM) , donde la suma de TCM C6:0 + C7:0 + C8:0 sobre la suma de C9:0 y C10:0 es inferior a 2:1.

25 [0017] Según otra forma de realización, dicha fracción lipídica comprende menos del 2 % en peso de ácidos grasos de menos de 14 átomos de carbono, basado en los ácidos grasos totales.

30 [0018] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende además menos de 25 mg de la suma de cisteína y taurina por 100 ml de la composición.

[0019] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende ácido linoleico (LA) que está presente en una cantidad inferior a 15 g/100 g de ácidos grasos.

35 [0020] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende al menos una vitamina B seleccionada del grupo de la vitamina B6, vitamina B12 y vitamina B9, o equivalentes de las mismas, y preferiblemente comprende vitamina B6, B9 y B12.

40 [0021] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende una fracción lipídica que comprende de 9 a 300 mg/100 kJ de DHA+EPA+DPA preferiblemente DHA+EPA por día.

[0022] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende de 1,5 a 130 mg/100 kJ de uno o más de uridina, citidina, o sales, fosfatos o ésteres de las mismas, calculados como uridina y citidina.

45 [0023] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende de 1 a 300 mg/100 kJ de colina, o sales o ésteres de la misma, calculados como colina.

50 [0024] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende además uno o más seleccionados del grupo que consiste en vitamina C o sus equivalentes, vitamina E o sus equivalentes, y selenio.

[0025] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención comprende además al menos un fosfolípido.

55 [0026] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención se proporciona como un producto nutricional.

[0027] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención se proporciona como un producto farmacéutico.

60 [0028] Según otra forma de realización, la composición para uso según la invención es una composición líquida acuosa que comprende, por 100 ml de líquido:

- 100 - 500 mg de EPA,
- 1000 - 1500 mg de DHA,
- 80 - 600 mg de fosfolípidos,

200 - 600 mg de colina,
 400 - 800 mg de UMP (uridina monofosfato),
 20 - 60 mg de vitamina E (alfa-TE),
 60 - 100 mg de vitamina C,
 40 - 80 µg de selenio,
 1 - 5 µg de vitamina B12,
 0.5 - 2 mg de vitamina B6, y
 200 - 600 µg de ácido fólico.

5

10 [0029] Según otra forma de realización, se proporciona una combinación de partes, que comprende

- i) una o más de uridina y citidina, o sales, fosfatos o ésteres de las mismas;
- ii) una fracción lipídica que comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (22:6; DHA) ácido eicosapentanoico (20:5; EPA) y ácido docosapentaenoico (22:5; DPA), donde la fracción lipídica comprende menos del 2 % en peso de ácido α-linolénico (ALA), calculado sobre el peso de todos los ácidos grasos;
- iii) colina, o sales o ésteres de las mismas;

15

dicha combinación que comprende además al menos una vitamina del complejo B; para usar en la prevención o tratamiento de una lesión de la médula espinal.

20

Descripción detallada de la invención

[0030] En un aspecto de la presente invención, la composición de acuerdo con la invención puede usarse como un producto farmacéutico que comprende uno o más materiales de soporte farmacéuticamente aceptables.

25

[0031] En otro aspecto de la presente invención, la composición de acuerdo con la invención se puede usar como un producto nutricional, por ejemplo como un suplemento nutricional, por ejemplo, como un aditivo para una dieta normal, como fortificante, para agregar a una dieta normal, o como una nutrición completa.

30

[0032] El producto farmacéutico, preferiblemente para aplicación enteral, puede ser una formulación galénica sólida o líquida. Los ejemplos de formulaciones galénicas sólidas son comprimidos, cápsulas (por ejemplo, cápsulas con cobertura de gelatina dura o blanda) píldoras, sobres, polvos, gránulos y similares que contienen el principio activo junto con soportes galénicos convencionales. Se puede utilizar cualquier material portador convencional. El material de soporte puede ser un material de soporte inerte orgánico o inorgánico adecuado para la administración oral. Los soportes adecuados incluyen agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, y similares. Adicionalmente, aditivos tales como agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes emulsionantes, tampones y similares se pueden añadir conforme a prácticas aceptadas de composición farmacéutica. Si bien los ingredientes activos individuales se administran adecuadamente en una única composición, también se pueden administrar en unidades de dosificación individuales. Por lo tanto, la invención se refiere además a una combinación de partes que comprende i) una o más de uridina y citidina, o sales, fosfatos, derivados acilados o ésteres de las mismas; ii) una fracción lipídica que comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (22:6; DHA) ácido eicosapentanoico (20:5; EPA) y ácido docosapentaenoico (22:5; DPA), o ésteres de los mismos, donde la fracción lipídica comprende menos del 2 % en peso de ácido α-linolénico (ALA), calculado sobre el peso de todos los ácidos grasos; y iii) colina, o sales o ésteres de la misma; dicha combinación que comprende además al menos una vitamina del complejo B; para usar en la prevención o tratamiento de lesión de la médula espinal.

35

40

45

[0033] Si la composición es un producto farmacéutico, tal producto puede contener la dosis diaria en una o más unidades de dosificación. La unidad de dosificación puede ser en forma líquida o en forma sólida, donde en este último caso la dosis diaria puede ser proporcionada por una o más unidades de dosis sólidas, por ejemplo en una o más cápsulas o comprimidos.

50

[0034] En otro aspecto de la presente invención, la composición según la invención se puede utilizar en un producto nutricional que comprende al menos un componente seleccionado del grupo de las grasas, proteínas y carbohidratos. Se entiende que un producto nutricional se diferencia de un producto farmacéutico por la presencia de nutrientes que proporcionan nutrición al sujeto al que se administra la composición, en particular la presencia de proteína, grasa, carbohidratos digeribles y fibras alimentarias. Puede contener además constituyentes tales como minerales, vitaminas, ácidos orgánicos y agentes aromatizantes. Aunque el término "producto nutracéutico" se usa frecuentemente en la literatura, denota un producto nutricional con un componente farmacéutico o un fin farmacéutico. Por lo tanto, la composición nutricional según la invención también se puede usar en un producto nutracéutico.

55

60

[0035] El producto de la invención es una composición enteral, destinada a la administración oral. Preferiblemente se administra en forma líquida. En una forma de realización, el producto comprende una fracción lipídica y al menos uno de carbohidratos y proteínas, donde la composición lipídica proporciona entre 20 y 50 %

65

de energía del producto alimenticio. En una forma de realización, el producto alimenticio es una composición líquida que contiene entre 0,8 y 1,4 kcal por ml.

Lesión de la médula espinal, traumatismo neurológico y parálisis cerebral

5 [0036] El deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE) es una afección común caracterizada por síntomas muy moderados de deterioro cognitivo que ocurren como parte del proceso de envejecimiento normal. Los síntomas del DMAE aparecen muy gradualmente como resultado del proceso de envejecimiento normal. Por el
10 contrario, la lesión de la médula espinal (LME), el traumatismo neurológico y la parálisis cerebral (PC) son afecciones en las que el tejido nervioso se daña abruptamente y los procesos de neurodegeneración se producen rápidamente a continuación. Además, los deterioros funcionales como resultado de la lesión aparecen instantáneamente y perjudican a los individuos afectados durante el resto de sus vidas. Además, un gran
15 contraste entre la LME/el traumatismo neurológico/la PC y el DMAE es que los problemas del DMAE están por definición dentro del dominio cognitivo únicamente, mientras que la LME/el traumatismo neurológico/la PC se caracterizan por la presencia de una amplia variedad de problemas tales como deterioros motrices no cognitivos. Debido al contraste entre los problemas no cognitivos tras la lesión frente a los problemas cognitivos en el DMAE, no es obvio para el experto considerar el uso de composiciones de la técnica anterior dirigidas a, por ejemplo, el Alzheimer (EA), el deterioro de la memoria, etc., para la LME o el traumatismo neurológico o la PC, y mucho menos esperar efectos sobre los aspectos no cognitivos asociados con la LME/el traumatismo
20 neurológico/la PC.

[0037] La composición para uso de la invención comprende administrar la composición que se detalla a continuación a una persona que lo necesite, que padezca o esté en riesgo de padecer afecciones caracterizadas por muerte neuronal y supervivencia neuronal subóptima. Tales afecciones incluyen la lesión de la médula
25 espinal.

[0038] De acuerdo con una forma de realización, los productos que comprenden la composición según la invención están destinados a la administración a humanos, en particular niños.

30 [0039] En un aspecto, la invención se dirige a una composición como se describe a continuación, para su uso en la prevención y/o tratamiento de afecciones caracterizadas por muerte neuronal y supervivencia neuronal subóptima, tales afecciones que incluyen la lesión de la médula espinal.

[0040] La invención se dirige particularmente al tratamiento de la lesión de la médula espinal.

35 DHA/EPA

[0041] La composición comprende al menos un ácido graso poliinsaturado ω -3 (LC PUFA; con una longitud de cadena de 18 y más átomos de carbono) seleccionado del grupo que consiste en ácido docosahexaenoico (22:6; DHA) ácido eicosapentanoico (20:5; EPA) y ácido docosapentaenoico (22:5 ω -3; DPA), preferiblemente al menos uno de entre DHA y EPA. Preferiblemente la presente composición contiene al menos DHA, más preferiblemente DHA y EPA. EPA se convierte en DPA (ω -3), lo que aumenta la consiguiente conversión de DPA a DHA en el cerebro. Por lo tanto, la presente composición contiene preferiblemente una cantidad significativa de EPA, para estimular adicionalmente la formación de DHA *in vivo*.
45

[0042] El DHA, EPA y/o DPA se proporcionan preferiblemente 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.
50

[0043] En cuanto a la dosis diaria, la presente composición para su uso preferiblemente comprende la administración de 500 a 5000 mg de DHA+EPA+DPA (preferiblemente DHA+EPA) al día, más preferiblemente de 750 a 4000 mg al día, de la forma más preferible de 1000 a 3000 mg al día. El DHA preferiblemente se administra en una cantidad de 500 a 5000 mg al día, más preferiblemente de 750 a 4000 mg al día, de la forma más preferible de 1000 a 3000 mg al día. Si se llega a administrar, el EPA se administra preferiblemente en una cantidad de 500 a 5000 mg al día, más preferiblemente de 750 a 4000 mg al día, de la forma más preferible de 1000 a 3000 mg al día. Estas cantidades de EPA son aplicables si se usa solo o en combinación con DHA.
55

[0044] En cuanto a la dosis unitaria, la proporción de DHA+EPA+DPA (preferiblemente DHA+EPA) de los ácidos grasos totales es preferiblemente de 5 a 95 % en peso, más preferiblemente de 10 a 80 % en peso, de la forma más preferible de 15 a 70 % en peso. La presente composición preferiblemente comprende de 5 a 95 % en peso de DHA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente de 10 a 75 % en peso de DHA basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente de 10 a 60 % en peso de DHA basado en ácidos grasos totales. La presente composición preferiblemente comprende de 5 a 95 % en peso de EPA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente de 10 a 75 % en peso de EPA, de la forma más preferible de 15 a 60 % en peso, basado en los ácidos grasos totales.
60
65

[0045] La proporción de los pesos de DHA a EPA es preferiblemente superior a 1, más preferiblemente 2:1 a 10:1, más preferiblemente 3:1 a 8:1. Las proporciones y cantidades anteriormente mencionadas tienen en cuenta y optimizan diferentes aspectos, incluyendo el sabor (los niveles de LCP demasiado altos reducen el sabor, dando como resultado una capacitancia reducida), el equilibrio entre el DHA y precursores del mismo para asegurar una eficacia óptima a la vez que se mantienen formulaciones de bajo volumen.

[0046] Fuentes de DHA posibles fuentes de DHA: aceite de atún, (otros) aceites de pescado, alquil ésteres ricos en DHA, aceite de algas, yema de huevos, o fosfolípidos enriquecidos con LCPUFA n-3, por ejemplo fosfatidilserina-DHA.

ALA/LA

[0047] Se prefiere que el contenido de ácido alfa-linolénico [ALA] de la composición se mantenga a niveles bajos. Los inventores creen que debido a la naturaleza inflamatoria del traumatismo neurológico, el suministro excesivo de ácidos grasos altamente insaturados aumenta el riesgo de un mayor daño al tejido dañado debido al efecto de los PUFA peroxidados, aunque se ha observado que el suministro de ácido α -linolénico *in vivo* es neuroprotector en el traumatismo neurológico (King et al. J. Neurosci. (26) 17: 4672-4680). Mientras que los productos para la EA mencionan niveles de ALA "normales" de más del 3% en peso de los ácidos grasos, es decir, aproximadamente 5% en peso, los inventores han descubierto que la concentración de ALA se mantiene preferentemente en niveles inferiores al 2,0% en peso, más preferentemente a continuación 1,5% en peso, particularmente inferior a 1,0% en peso, calculado sobre el peso de todos los ácidos grasos. En los estudios en animales adjuntos los niveles fueron de aproximadamente 0,8 g por 100 g de ácidos grasos. Sin embargo, estos niveles bajos de ALA por sí solos ('Control') no parecían ser efectivos.

[0048] Las concentraciones de ácido linoleico [LA] pueden mantenerse a niveles normales, es decir, entre el 20 y 30% en peso, aunque en una forma de realización la concentración de LA también se reduce significativamente a una cantidad de <15 g/100 g de ácidos grasos e incluso menos del 10% en peso. Las concentraciones de LA son preferiblemente al menos 1 % en peso de los ácidos grasos.

[0049] En una forma de realización, la proporción en peso ω -3/ ω -6 en la composición de la invención está preferiblemente en el rango de 0,3 a 7, preferiblemente en el rango de 1,4:1 a 5,9:1, más preferiblemente en el rango 3:1 a 5,5:1, de la forma más preferible 3:1 a 5:1, en particular menos de 5:1. La cantidad de LCPUFA ω -6 es preferiblemente menos de 50, preferiblemente de 5 a 40, más preferiblemente de 8 a 30 % en peso de los ácidos grasos de la fórmula.

TCM

[0050] En una forma de realización, la composición contiene menos del 5 % en peso, preferiblemente menos del 2 % en peso de ácidos grasos de menos de 14 átomos de carbono.

[0051] Los ácidos grasos de cadena media [TCM] se definen como ácidos carboxílicos saturados lineales o ramificados que tienen seis (C6: 0), siete (C7: 0), ocho (C8: 0), nueve (C9: 0) o diez (C10: 0) átomos de carbono. La cantidad de TCM es preferiblemente inferior al 2 % en peso, más preferiblemente inferior al 1,5 % en peso, de la forma más preferible inferior al 1,0 % en peso de los ácidos grasos totales. En una forma de realización, la suma de los ácidos grasos de cadena media C6:0 + C7:0 + C8:0 sobre la suma de C9:0 y C10:0 es inferior a 2:1, más preferiblemente inferior a 1,8:1, de la forma más preferible inferior a 1.6:1.

UMP

[0052] La presente composición comprende uridina, citidina y/o un equivalente de las mismas, con sales, fosfatos, derivados acilados y/o ésteres. En términos de uridina, la composición preferiblemente comprende al menos una uridina o un equivalente de la misma seleccionada del grupo que consiste en uridina (es decir, ribosiluracilo), desoxiuridina (desoxirribosiluracilo), fosfatos de uridina (UMP, DUMP, UDP, UTP), nucleobase uracilo y derivados de uridina acilados. En una forma de realización, también se puede aplicar citidina, CMP, citicolina (CDP-colina). Preferiblemente, la presente composición comprende un fosfato de uridina seleccionado del grupo que consiste en uridina monofosfato, (UMP) uridina difosfato (UDP) y uridina trifosfato (UTP); y/o un fosfato de citidina, (CMP CDP CTP preferiblemente CMP). De la forma más preferible, la presente composición comprende UMP, ya que UMP es más eficaz en ser absorbido por el cuerpo. Preferiblemente al menos 50 % en peso de la uridina en la presente composición se proporciona por UMP, más preferiblemente al menos 75 % en peso, de la forma más preferible al menos 95 % en peso. Las dosis que deben administrarse se dan como UMP. La cantidad de fuentes de uracilo puede calcularse tomando el equivalente molar de la cantidad de UMP.

[0053] La presente composición para su uso comprende preferiblemente la administración de uridina (la cantidad acumulada de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, nucleobase uracilo y derivados acilados de uridina) en una cantidad de (i) 0,1 a 6 g por día, preferiblemente de 0,2 a 3 g por día, más preferiblemente de 0,4 a 2 g por

día, y/o (ii) de 0,1 a 6 g por 100 ml de composición (líquida), preferiblemente de 0,2 a 3 g por 100 ml de composición (líquida), más preferiblemente de 0,4 a 2 g por 100 ml de composición (líquida). Las cantidades anteriores también representan cualquier cantidad de citidina, fosfatos de citidina y citicolina incorporados en la composición para su uso.

[0054] Preferiblemente, la presente composición comprende fosfato de uridina, preferiblemente uridina monofosfato (UMP). El UMP es absorbido muy eficazmente por el cuerpo. Por lo tanto, la inclusión de UMP en la presente composición permite una alta efectividad a la dosis más baja y/o la administración de un volumen bajo al sujeto.

Colina

[0055] La presente composición contiene colina, una sal de colina y/o éster de colina. La sal de colina se selecciona preferiblemente de cloruro de colina, bitartrato de colina o estearato de colina. El éster de colina se selecciona preferiblemente de una fosfatidilcolina y lisofosfatidilcolina. La presente composición para uso comprende preferiblemente la administración de más de 50 mg de colina por día, preferiblemente de 80 a 3000 mg de colina por día, más preferiblemente 100 a 2000 mg de colina por día, de la manera más preferible de 150 a 1000 mg de colina por día. La presente composición comprende preferiblemente de 80 mg a 3000 gramos de colina por 100 ml de la composición líquida, preferiblemente de 100 mg a 2000 mg de colina por 100 ml, preferiblemente de 200 a 1000 mg de colina por 100 ml de composición, más preferiblemente de 200 mg a 600 mg de colina por 100 ml. Los números anteriores se basan en colina, las cantidades de equivalentes de colina o fuentes se pueden calcular teniendo en cuenta el equivalente molar de la colina.

Fosfolípidos

[0056] Se prefiere incorporar al menos un fosfolípido en la composición. El término "fosfolípido" excluye la fosfatidilcolina, que ya se tiene en cuenta en la fracción de colina. La presente composición preferiblemente comprende al menos un fosfolípido en una cantidad de 0,01 a 1 gramo por 100 ml, más preferiblemente entre 0,05 y 0,5 gramos por 100 ml, de la manera más preferible de 80 a 600 mg por 100 ml. El al menos un fosfolípido se proporciona preferiblemente para usar lecitina.

Vitaminas

[0057] La presente combinación comprende al menos una vitamina del complejo B. La vitamina B se selecciona del grupo de la vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina o niacinamida), vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina, piridoxal o piridoxamina o clorhidrato de piridoxina), vitamina B7 (biotina), vitamina B9 (ácido fólico o ácido fólico) y vitamina B12 (varias cobalaminas). Los equivalentes funcionales están abarcados dentro de estos términos.

[0058] Preferiblemente, al menos una vitamina B se selecciona del grupo de la vitamina B6, vitamina B12 y vitamina B9. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos dos seleccionadas del grupo que consiste en vitamina B6, vitamina B12 y vitamina B9. En particular, se han logrado buenos resultados con una combinación que comprende vitamina B6, vitamina B12 y vitamina B9.

[0059] La vitamina B debe administrarse en una dosis efectiva, dosis que depende del tipo de vitamina B que se use. Como regla general, se puede elegir una dosis mínima o máxima adecuada en función de recomendaciones dietéticas conocidas, por ejemplo, según lo recomendado por el Institute of medicine (IOM) de la U.S. National Academy of Sciences o por el Comité Científico sobre la Alimentación (un comité científico de la UE), la información divulgada en este documento y opcionalmente una cantidad limitada de pruebas de rutina. Una dosis mínima puede basarse en el requerimiento medio estimado (EAR), aunque una dosis más baja ya puede ser efectiva. Una dosis máxima generalmente no excede los niveles de ingesta máxima tolerable (UL), según lo recomendado por el IOM.

[0060] Si está presente en la composición nutricional o medicamento, la vitamina B6 está presente habitualmente en una cantidad para proporcionar una dosis diaria en el rango de 0,1 a 100 mg, en particular en el rango de 0,5 a 25 mg, más en particular en el rango de 0,5 a 5 mg. La presente composición comprende preferiblemente de 0,1 a 100 mg de vitamina B6 por 100 g de producto (líquido), más preferiblemente de 0,5 a 5 mg de vitamina B6 por 100 g de producto (líquido), más preferiblemente de 0,5 a 5 mg de vitamina B6 por 100 g de producto (líquido).

[0061] Si está presente en la composición nutricional o en el medicamento, la vitamina B12 normalmente está presente en una cantidad para proporcionar una dosis diaria en el rango de 0,5 a 100 µg, en particular en el rango de 1 a 10 µg, más en particular en el rango de 1,5 a 5 µg. La presente composición comprende preferiblemente 0,5-100 µg de vitamina B12 por 100 g de producto (líquido), más preferiblemente de 1 a 10 µg de vitamina B12 por 100 g de producto (líquido), más preferiblemente de 1,5 a 5 g de vitamina B12 por 100 g de

producto (líquido) . El término "vitamina B12" incorpora todos los equivalentes de cobalbúmina conocidos en la técnica.

5 [0062] Si está presente en la composición nutricional o medicamento, la vitamina B9 está presente normalmente en una cantidad para proporcionar una dosis diaria en el rango de 50 a 5000 µg, en particular en el rango de 100 a 1000 µg, más en particular en el rango de 200 a 800 µg. La presente composición comprende preferiblemente 50 a 5000 µg de ácido fólico por 100 g de producto (líquido), más preferiblemente de 100 a 1000 µg de ácido fólico por 100 g de producto (líquido), más preferiblemente de 200 a 800 µg de ácido fólico por 100 g de producto (líquido). Los folatos incluyen ácido fólico, ácido folínico, formas metiladas, metiladas y formiladas de folatos, sus sales o ésteres, así como sus derivados con uno o más ácidos glutámicos, y todos en forma reducida u oxidada.

Vitaminas C. E

15 [0063] La vitamina C, o un equivalente funcional de la misma, puede estar presente en una cantidad para proporcionar una dosis diaria en el rango de 20 a 2000 mg, en particular en el rango de 30 a 500 mg, más en particular en el rango de 75 a 150 mg. En una forma de realización, la vitamina C, o un equivalente funcional de la misma, está presente en una cantidad en el rango de 20 a 2000 mg, en particular en el rango de 30 a 500 mg, más en particular en el rango de 75 a 150 mg por 100 ml de la composición.

20 [0064] El tocoferol y/o un equivalente del mismo (es decir, un compuesto que tiene actividad de vitamina E) pueden estar presentes en una cantidad para proporcionar una dosis diaria en el rango de 10 a 300 mg, en particular en el rango de 30 a 200 mg, más en particular en el rango de 35 a 100 mg, para prevenir daños oxidativos en el sitio de la lesión como resultado de PUFA en la dieta. En una forma de realización, el tocoferol y/o equivalente está presente en una cantidad en el rango de 10 a 300 mg, en particular en el rango de 30 a 25 200 mg, más en particular en el rango de 35 a 100 mg por 100 ml de la composición. El término "tocopherol y/o un equivalente del mismo", como se usa en esta descripción, comprende tocoferoles, tocotrienoles, derivados farmacéuticos y/o nutricionales aceptables de los mismos y cualquier combinación de los mismos. Los números anteriores se basan en equivalentes de tocoferol, reconocidos en la técnica.

Selenio

30 [0065] La presente composición preferiblemente contiene selenio. La actividad antioxidante del selenio evita y/o inhibe ventajosamente los daños a las áreas del cerebro. Preferiblemente, la presente composición para su uso proporciona la administración de una composición que comprende 0,01 y 5 mg de selenio por 100 ml de 35 producto líquido, preferiblemente 0,02 y 0,1 mg de selenio por 100 ml de producto líquido. La cantidad de selenio administrada por día es preferiblemente superior a 0,01 mg, más preferiblemente de 0,01 a 0,5 mg.

Proteína

40 [0066] Aunque la composición puede comprender además material proteínico, se ha descubierto que dicho componente no se considera necesario para lograr una excelente reparación de la LME. De hecho, es posible concentrar los activos en una composición de bajo volumen. Si se incluye una fracción de proteína, la fracción de proteína comprende proteínas intactas, péptidos que pueden obtenerse por hidrólisis de proteínas intactas y por 45 síntesis, derivados de péptidos que comprenden más del 80% en peso de aminoácidos. El nitrógeno procedente de material de los nucleósidos y la colina no se calcularán como proteínas.

[0067] Se prefiere que la cantidad de taurina (incluyendo sales de taurina) sea inferior a 0,1 g, preferiblemente inferior a 0,05 g por dosis diaria. Adicional o alternativamente, se prefiere que la cantidad de taurina (incluyendo sales de taurina) sea inferior a 5 mg, más preferiblemente inferior a 2,5 g por 100 g de composición.

50 [0068] En una forma de realización, la composición comprende menos de 25 mg, más preferiblemente menos de 20 mg, de la manera más preferible menos de 15 mg de cisteína y taurina por 100 ml de la composición (líquida). En una forma de realización, la composición comprende menos de 25 mg, más preferiblemente menos de 20 mg, de la manera más preferible menos de 15 mg de cisteína por 100 ml de la composición (líquida). Se prefiere que 55 la fracción de proteína comprenda más de 70% en peso de caseína o caseinatos, o sus hidrolizados, y más preferiblemente 80% en peso o más, porque las caseínas comprenden cantidades relativamente bajas de cisteína en comparación con otras fuentes de proteínas. Se prefiere además calentar la composición líquida para oxidar las moléculas de cisteína presentes en la proteína. Esto perjudica la disponibilidad biológica de cualquier cisteína residual como esté presente en la fórmula. Un tratamiento térmico preferido implica la esterilización. Se prefiere mantener la temperatura por debajo de 135 °C, preferiblemente por debajo de 132 °C en combinación 60 con un tiempo suficiente de oxidación de la cisteína, es decir, más de 30 segundos, preferiblemente más de 40 segundos.

[0069] En una forma de realización, se prefiere que la composición tenga un contenido de proteína inferior al 15 % de energía, más preferiblemente inferior al 10 % de energía, de la manera más preferible inferior al 5 % de 65 energía del contenido total de energía de la composición. Los porcentajes de energía de los componentes se

calculan utilizando los factores de cálculo 9 kcal por g de lípido, 4 kcal por g de proteína o g de carbohidratos digeribles, 2 kcal por g de fibra alimentaria y cero kcal para los otros componentes de la composición. En una forma de realización, se prefiere que la composición comprenda menos de 0,5 a 10 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente menos de 1 a 6 gramos de proteína por 100 ml, de la manera más preferible de 2 a 6 gramos de proteína/100 ml.

Molibdeno/manganeso

[0070] Se ha descubierto que no son necesarios niveles mejorados de manganeso y molibdeno en la composición para uso de acuerdo con la invención para lograr un efecto beneficioso sobre la LME.

[0071] La cantidad de manganeso consumida/administrada en la composición para uso de la invención es preferiblemente inferior a 300 µg por 100 ml, preferiblemente inferior a 250 µg por 100 ml, más preferiblemente inferior a 100 µg por 100 ml, en particular inferior a 60 µg por 100 ml. En una forma de realización, la cantidad de manganeso administrada por día es preferiblemente inferior a 100 µg, más preferiblemente inferior a 50 µg.

[0072] En una forma de realización, 100 ml de composición líquida de acuerdo con la invención comprenden menos de 0,05 mg de molibdeno, preferiblemente menos de 0,025 mg de molibdeno.

[0073] En una forma de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende por 100 ml de líquido, preferiblemente agua:

- 100 - 500 mg, preferiblemente alrededor de 300 mg de EPA,
- 1000 - 1500 mg, preferiblemente alrededor de 1200 mg de DHA,
- 80 - 600 mg, preferiblemente alrededor de 106 mg de fosfolípidos,
- 200 - 600 mg, preferiblemente alrededor de 400 mg de colina,
- 400 - 800 mg, preferiblemente alrededor de 625 mg de UMP (uridina monofosfato),
- 20 - 60 mg, preferiblemente alrededor de 40 mg de vitamina E (alfa-TE),
- 60 - 100 mg, preferiblemente alrededor de 80 mg de vitamina C,
- 40 - 80 µg, preferiblemente alrededor de 60 µg de selenio,
- 1 - 5 µg, preferiblemente alrededor de 3 µg de vitamina B12,
- 0,5 - 2 mg, preferiblemente alrededor de 1 mg de vitamina B6, y
- 200 - 600 µg, preferiblemente alrededor de 400 µg de ácido fólico.

[0074] Las composiciones como se ha descrito anteriormente se pueden usar como tratamiento nutricional, soporte nutricional, como alimento médico, como alimento para fines médicos especiales o como suplemento nutricional. Tal producto se puede consumir en una, dos o tres raciones de 125 ml por día durante la recuperación y/o rehabilitación del traumatismo neurológico.

[0075] La eficacia del producto puede establecerse evaluando la recuperación del paciente después de un traumatismo neurológico, por ejemplo evaluando la tasa de incapacidad, duración de la amnesia postraumática, satisfacción con la vida, estado psicológico, capacidad cognitiva para realizar actividades de la vida diaria, nivel de funcionamiento y empleabilidad, orientación espacial, temporal y respecto a la información personal, control de las funciones ejecutivas, memoria de trabajo, iniciación y fluidez verbales, aprendizaje verbal, atención y velocidad psicomotriz, memoria de trabajo visual, funcionamiento neuropsicológico. El producto se puede utilizar para mejorar la recuperación funcional, habilidades físicas, capacidad de movimiento de las extremidades, capacidad de coordinar grupos musculares, función sensorial, dolor de cabeza, mareos, función, para disminuir la pérdida de movilidad, reducir el deterioro social y cognitivo, y reducir la pérdida (parcial) de independencia debido a capacidades físicas reducidas, empleabilidad, capacidad de gestión financiera.

EJEMPLOS

1. Ejemplo 1: Rangos preferidos de los productos

[0076]

Tabla 1

	Rangos para productos reivindicados (mg/100kJ)	Bebé total (mg/100kJ)	Fortificador (mg/100kJ)	Adulto total (mg/100kJ)
DHA	7-240	7-50	50-120	120-240
DHA + EPA	9-300	9-70	70-150	150-300
UMP, CMP	1,5-130	1,5-20	3-130	35-130
UMP + CMP	3-130	3-30	6-130	50-130
Colina	1-300	4-10	1-60	60-300

Ejemplo 2: producto líquido que contiene 125 ml por ración:

[0077]

5	Energía, kcal 125
	Proteína, g 3,8
	Hidratos de carbono, g 16,5
	Grasa, g 4,9
	EPA, mg 300
10	DHA, mg 1200
	Fosfolípidos, mg 106
	Colina, mg 400
	UMP (uridina monofosfato), mg 625
	Vitamina E (alfa-TE), mg 40
15	Vitamina C, mg 80
	Selenio, µg 60
	Vitamina B12, µg 3
	Vitamina B6, mg 1
	Ácido fólico, µg 400
20	Sodio, mg 125
	Potasio, mg 187,5
	Cloruro, mg 156,3
	Calcio, mg 100
	Fósforo, mg 87,5
25	Magnesio, mg 25,0
	Hierro, mg 2
	Zinc, mg 1,5
	Yodo, µg 16,3
	Manganeso, mg 0,41
30	Cobre, µg 225
	Molibdeno, µg 12,5
	Cromo, µg 8,4
	Vitamina A, µg 200
	Tiamina (B1), mg 0,19
35	Riboflavina (B2), mg 0,20
	Niacina (B3), mg NE 2,25
	Ácido pantoténico (B5), mg 0,66
	Vitamina D, µg 088
	Biotina, µg 5,0
40	Vitamina K, µg 6,6
	Abreviaturas: EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosahexaenoico;
	TE, equivalentes de tocoferol; NE, equivalentes de niacina.

Ejemplo 3: Producto para usar en el tratamiento de la parálisis cerebral: (no forma parte de la invención según se reivindica)

- 45 [0078] El producto se probó en bebés de corta edad diagnosticados con parálisis cerebral. El producto comprendía los componentes activos de acuerdo con la invención. El producto se puede usar para preparar una fórmula líquida que puede ser consumida por el bebé por separado de la leche normal, o puede usarse como un aditivo o fortificante de la comida normal para bebés o leche para bebés. En el experimento, se seleccionó la última forma de administración. Se añadió una pequeña cantidad del fortificante (1,3 g) a una alícuota estándar de leche en polvo para bebé (aproximadamente 13-15 g según el manual del producto) hasta obtener una leche infantil estándar final lista para administrar.
- 55 [0079] El fortificante comprendía los activos según se indica a continuación en 1,3 g de polvo seco. El producto de control e intervención proporcionó cantidades similares de los otros componentes alimenticios.

Ingredientes activos	Activo (mg/100 ml)	Control (mg/100 ml)
DHA + EPA	30	0
UMP + CMP	2,4	0
Colina	7	0
Vitamina B12	0,08 µg (0,12 µg/100 kcal)	0,1 µg/100 kcal
Zn	0,5 (0,76 mg/100 kcal)	0,5 mg/100 kcal
Yoduro	10 µg (15,2 µg/100 kcal)	10 µg/100 kcal

[0080] Se midió una eficacia beneficiosa de la administración del producto sobre la función del tejido nervioso y el resultado del neurodesarrollo mediante el uso de imágenes y técnicas de diagnóstico de vanguardia.

Parte 1: Exploración de los efectos neuroprotectores de DHA y UMP

5

[0081] Se usaron ratas Sprague-Dawley hembra adultas (~250 g) en este proyecto. La médula espinal de todos los animales se lesionó a nivel torácico T12 (T12) usando un modelo de compresión estática (Nystrom et al., 1988; Huang et al., 2007). Un vaciado por presión manual de la vejiga se realizó dos veces al día hasta el establecimiento de la micción refleja. Se estudiaron dos conjuntos de animales: algunos se sacrificaron a las 5 semanas y otros a las 7 semanas después de la lesión, y los datos se combinaron ya que no fueron estadísticamente diferentes.

10

[0082] En la primera parte del proyecto, los animales recibieron los siguientes tratamientos:

15

- Grupo I: dieta de control (n = 8)*
- Grupo II: Dieta UMP (n = 9)*
- Grupo III: UMP + Dieta DHA (n = 9)*
- Grupo IV: Dieta DHA (n = 9)*

20

[0083] En la Tabla 1 se da una descripción detallada.

[0084] Los animales se sacrificaron y se les realizó una perfusión como se ha descrito previamente (Huang et al., 2007) a las 5 o 7 semanas después de la lesión, para el análisis inmunohistoquímico del tejido de la médula espinal.

25

[0085] Todos los animales recibieron diariamente gránulos de alimento fresco, controlados o suplementados, comenzando inmediatamente después de la LME. Las ratas se trataron con píldoras o gránulos dietéticos de control enriquecidos con los compuestos correspondientes. El operador estaba ciego al tratamiento dado a los animales.

30

[0086] El consumo diario de comida del sujeto se controló antes del comienzo del estudio y la cantidad de preparación de DHA y otros compuestos añadidos a la comida se calcularon de manera correspondiente.

35

[0087] La comida se pesó todos los días para permitirnos controlar la cantidad de comida que se comía en cada jaula (3 animales por jaula).

40

[0088] Los animales se monitorearon constantemente para detectar cualquier efecto adverso y se pesaron regularmente. Se analizaron tanto conductualmente, usando la escala de calificación locomotora (BBB) de Basso, Beattie, Bresnahan (Basso, Beattie and Bresnahan, Basso et al., 1995) y la escala de puntuación BBB (Lankhorst et al., 1999), como histológicamente al final del experimento, usando NeuN como un marcador neuronal general para examinar la supervivencia de las neuronas de la médula espinal. BBB evalúa la función locomotora de las extremidades traseras, incluyendo el grado de movimiento de la articulación, la coordinación de las extremidades y la colocación plantar de la pata. La escala de puntuación de BBB evalúa la función motora superior de los animales, como la distancia entre los dedos y el suelo al caminar, la posición predominante de la pata, la inestabilidad y la posición de la cola (véase el apéndice para más detalles). El análisis de comportamiento se llevó a cabo todos los días durante la primera semana, luego el día 10 y finalmente una vez por semana hasta el final del experimento.

45

50

[0089] Se procesaron secciones transversales de tejido del epicentro de la lesión para inmunohistoquímica de los núcleos neuronales (NeuN). NeuN marca la proteína nuclear específica de la neurona y se ha confirmado repetidamente como un buen marcador de neuronas supervivientes en la médula espinal lesionada de ratas adultas.

55

[0090] El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo utilizando un ANOVA de una o dos vías, seguido de un análisis *post hoc* por pares utilizando la prueba de Bonferroni.

[0091] Los resultados están representados en la Figura 1.

60

Parte 2: Exploración de los efectos neuroprotectores de combinaciones de componentes alimenticios

65

[0092] En la segunda parte de nuestro estudio, los animales recibieron los siguientes tratamientos:

- Grupo V: dieta de control (n = 8)*
- Grupo VI: "Dieta de la invención" (n = 8)*

65

[0093] En la Tabla 1 se proporciona una descripción detallada, junto con las dietas de la Parte 1.

[0094] Los animales recibieron una LME por compresión, como se ha descrito anteriormente, recibieron las dietas inmediatamente después de la lesión y se sacrificaron a las 9 semanas después de la LME. Todo el experimento se realizó de la misma manera que en la primera parte, excepto por la duración del proyecto (9 semanas). Se añadió un marcador histológico para explorar la reacción inflamatoria (macrófagos, Figura 4) en el tejido de la médula espinal. Las secciones se procesaron para inmunohistoquímica usando los siguientes anticuerpos: NeuN (marcador neuronal, Figura 3), ED1 e IBA1 (marcador de macrófagos, Figura 5) y APC (marcador oligodendroglial general, Figura 6).

5

[0095] Las puntuaciones BBB están representadas en la Figura 2.

10

[0096] En resumen, este estudio muestra que:

- los animales alimentados con la "dieta de la invención" mostraron una clara mejoría en la locomoción en comparación con el control;
- los animales alimentados con la "dieta de la invención" mostraron un aumento significativo de la supervivencia neuronal a las 9 semanas después de la lesión en comparación con el grupo de control y una disminución significativa del reclutamiento de macrófagos

15

[0097] Los resultados muestran que el único protocolo que confirió una protección estadísticamente significativa después de la lesión fue la suplementación con la "dieta de la invención", que conduce a una mejoría significativa tanto en el resultado neurológico como en los marcadores histológicos de la lesión después de la compresión de la médula. Los resultados con esta intervención dietética oral son convincentes, y están a la par con algunas de las mejores sustancias neuroprotectoras estudiadas hasta ahora en el campo de la LME.

20

25

Tabla 1: Dieta utilizada en los experimentos.

Componente	Control	DHA	UMP + Col	DHA + UMP + Col	Dieta de la invención
UMP	-	-	1,0 UMP	1,0 UMP	1,0 UMP
Ácidos grasos (% fracción de grasa)	-	13% de DHA	-	13% de DHA	13% de DHA
	2,8% de ALA	2,5% de ALA	2,7% de ALA	2,5% de ALA	0,79% de ALA
Colina	0,3 % de colina	0,3 % de colina	0,3 % de colina	0,3 % de colina	0,3 % de colina

[0098] Los componentes se agregan a la dieta estándar AIN-93. Todas las dietas son isocalóricas, lo que indica que la ingesta de una cantidad fija lleva a la misma ingesta calórica. Todos los valores están en gramos por cada 100 gramos de dieta.

30

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:

- 5 i) uno o más de uridina y citidina, o sales, fosfatos, derivados acilados o ésteres de las mismas;
- ii) una fracción lipídica que comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (22:6; DHA), ácido eicosapentaenoico (20:5; EPA) y ácido docosapentaenoico (22:5; DPA), o ésteres de los mismos, donde la fracción lipídica comprende menos de 2% en peso de ácido α -linolénico (ALA), calculado sobre el peso de todos los ácidos grasos;
- 10 iii) colina, o sales o ésteres de la misma; dicha composición comprende además al menos una vitamina del complejo B;

para uso en la prevención o tratamiento de lesiones de médula espinal.

15 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento de la lesión de la médula espinal.

3. Composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, comprendiendo dicha fracción lipídica ácidos grasos de cadena media (TCM), donde la suma de TCM C6:0 + C7:0 + C8:0 sobre la suma de C9:0 y C10:0 es inferior a 2:1.

4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo dicha fracción lipídica menos de 2% en peso de ácidos grasos de menos de 14 átomos de carbono, basado en los ácidos grasos totales.

25 5. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además menos de 25 mg de la suma de cisteína y taurina por 100 ml de la composición.

30 6. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ácido linoleico (LA) está presente en una cantidad de menos de 15 g/100 g de ácidos grasos.

7. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos una vitamina B seleccionada del grupo de la vitamina B6, vitamina B12 y vitamina B9, o sus equivalentes, que comprende preferentemente vitamina B6, B9 y B12.

35 8. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo dicha fracción lipídica de 9 a 300 mg/100 kJ de DHA + EPA + DPA, preferiblemente DHA + EPA al día.

9. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 1,5 a 130 mg/100 kJ de uno o más de uridina, citidina o sales, fosfatos o ésteres de las mismas, calculados como uridina y citidina.

45 10. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 1 a 300 mg/ 100 kJ de colina, o sales o ésteres de la misma, calculados como colina.

11. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además uno o más seleccionados del grupo que consiste en vitamina C o sus equivalentes, vitamina E o sus equivalentes, y selenio.

50 12. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además al menos un fosfolípido.

13. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el medicamento se proporciona como un producto nutricional.

55 14. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el medicamento se proporciona como un producto farmacéutico.

60 15. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo dicha composición una composición líquida acuosa que comprende, por 100 ml de líquido:

- 100 - 500 mg de EPA,
- 1000 - 1500 mg de DHA,
- 80 - 600 mg de fosfolípidos,
- 200 - 600 mg de colina,
- 65 400 - 800 mg de UMP (uridina monofosfato),

- 5 20 - 60 mg de vitamina E (alfa-TE),
60 - 100 mg de vitamina C,
40 - 80 µg de selenio,
1 - 5 µg de vitamina B12,
0,5 - 2 mg de vitamina B6, y
200 - 600 µg de ácido fólico.

16. Combinación de partes que comprende

- 10 i) uno o más de uridina y citidina, o sales, fosfatos o ésteres de las mismas;
ii) una fracción lipídica que comprende al menos uno de ácido docosahexaenoico (22:6; DHA), ácido eicosapentaenoico (20:5; EPA) y ácido docosapentaenoico (22:5; DPA), donde la fracción lipídica comprende menos de 2 % de ácido α -linolénico (ALA), calculado sobre el peso de todos los ácidos grasos;
15 iv) colina, o sales o ésteres de la misma;
- dicha combinación comprende además al menos una vitamina del complejo B;
para usar en la prevención o tratamiento de lesiones de la médula espinal.

- 20 17. Combinación de partes para su uso según la reivindicación 16, para usar en el tratamiento de lesiones de la médula espinal.

Fig 1

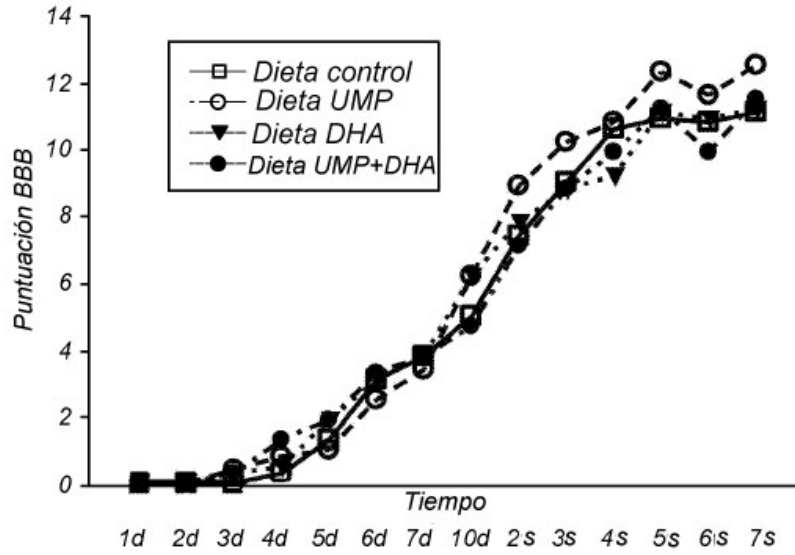


Fig 2

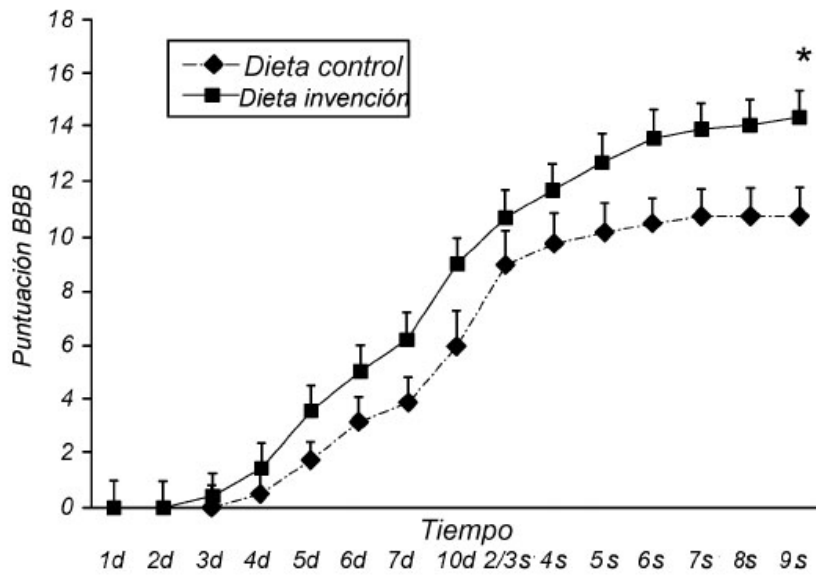


Fig 3

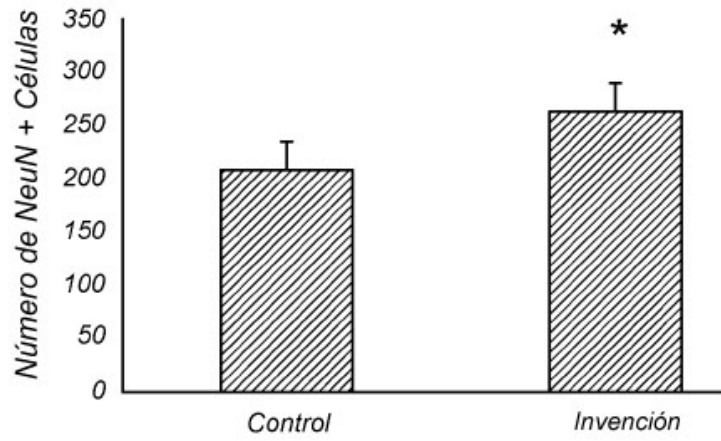


Fig 4

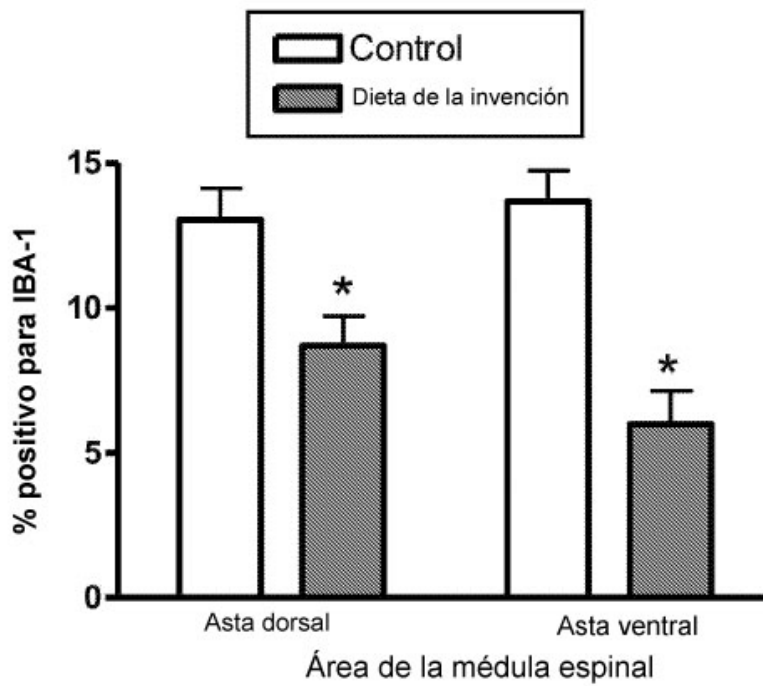


Fig 5

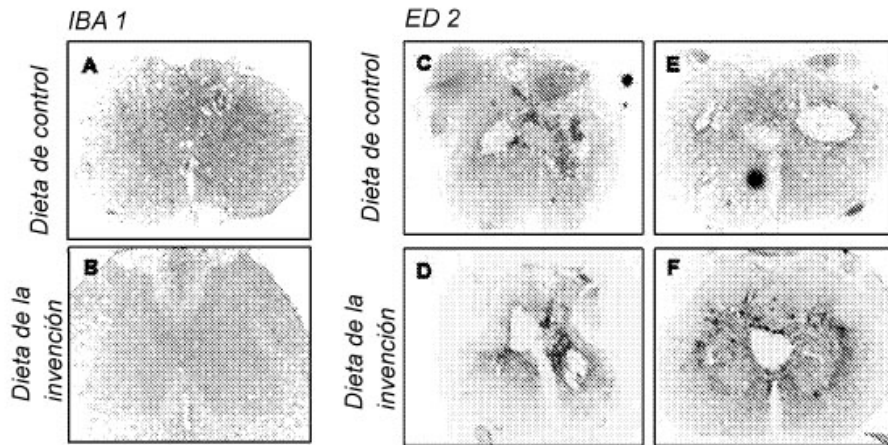


Fig 6

