

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 293**

51 Int. Cl.:

A23L 33/12 (2006.01)

A23L 33/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2008 PCT/US2008/002216**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008 WO08103370**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2008 E 08725810 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2131679**

54 Título: **Formulaciones de ácidos grasos y métodos para el uso de las mismas**

30 Prioridad:

22.02.2007 US 891097 P

19.10.2007 US 981262 P

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

21.11.2019

73 Titular/es:

**CHILDREN'S HOSPITAL & RESEARCH CENTER
AT OAKLAND (100.0%)
747 52nd Street
Oakland, CA 94609, US**

72 Inventor/es:

MORRIS, CLAUDIA R.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 732 293 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

Formulaciones de ácidos grasos y métodos para el uso de las mismas

5 Antecedentes

La apraxia del habla es un trastorno de planificación motora con base neurológica de etiología desconocida. Aproximadamente, la mitad de los niños con trastornos del espectro autista tienen algún grado de apraxia, aunque no todos los niños apráxicos son autistas. A los niños con apraxia les es muy difícil pronunciar sonidos, sílabas y palabras correctamente. Algunos niños se mantienen sin habla y necesitan el uso de dispositivos de aumento de comunicación o utilizar un sistema de comunicación por intercambio de dibujos. Muchos niños con apraxia presentan síntomas homogéneos de disfunción neurológica que afectan a la coordinación, tono muscular, y problemas sensoriales además de dificultades de producción del habla, sugiriendo un mecanismo subyacente común de la enfermedad en estos niños. El tratamiento convencional implica en general terapia del habla con un patólogo del habla con conocimientos en apraxia.

Existe la necesidad en la técnica de estrategias alternativas para el tratamiento de la apraxia.

20 Bibliografía

Patente de EE. UU. N.º 5.776.978; Patente de EE. UU. N.º 6.914.073; Patente de EE. UU. N.º 7.169.385; Patente de EE. UU. N.º 6.184.251.

El documento US 2007/0031538 describe composiciones nutricionales líquidas que comprenden proteínas, carbohidratos, un componente lipídico y un componente de ácido ascórbico que proporcionan sistemas de emulsión acuosa con una estabilidad oxidativa mejorada que contiene concentraciones relativamente altas de ácidos grasos poliinsaturados n-3. Se puede incluir un compuesto de tocoferol.

El documento 2003/082339 describe una formulación de un suplemento nutricional mineral y multivitamínico que comprende α -, δ -y β -tocoferol, EPA/DHA, tiamina B1, Riboflavina B2, Niacina, Piridoxina B5, ácido fólico, vitamina B12, biotina, ácido pantoténico, inositol, bitartrato de colina, PABA, vitamina C, bioflavonoides, escaramujos, citrato cálcico, magnesio, vitamina D, selenio y zinc. Dichas formulaciones se pueden utilizar para mejorar los niveles en plasma de homocisteína, las palpitaciones cardíacas y la astenia.

El documento US 2005/0249823 describe composiciones y métodos para el tratamiento de pacientes con enfermedades neurológicas, neurogenéticas o psiquiátricas, incluyendo las composiciones las vitaminas B6 y E, óxido de magnesio, ácidos grasos esenciales y folato.

40 Sumario de la invención

La presente invención proporciona una formulación para su uso en un método de tratamiento de la apraxia y/o un trastorno del espectro autista, comprendiendo el método la administración oral a un individuo que necesita el mismo de una cantidad eficaz de una formulación que comprende:

- 45 a) ácido eicosapentaenoico (EPA) en una cantidad de desde 500 mg a 3000 mg por dosis unitaria;
- b) ácido docosahexaenoico (DHA) en una cantidad de desde 100 mg a 400 mg por dosis unitaria;
- c) α -tocoferol presente en una cantidad de desde 500 mg a 3000 mg por dosis unitaria; y
- d) γ -tocoferol presente en una cantidad de desde 200 mg a 1000 mg por dosis unitaria;

50 en el que la relación de EPA respecto a DHA está en el intervalo de desde aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 5: 1.

Definiciones

55 "Ácidos grasos" se refiere a una familia de ácidos carboxílicos que tienen una cadena de hidrocarburo de desde aproximadamente 12 a aproximadamente 24 carbonos de longitud. Los ácidos grasos insaturados tienen al menos un doble enlace carbono-carbono en la cadena de hidrocarburo. Los ácidos grasos insaturados incluyen ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). Los ácidos grasos insaturados se denominan según la posición del primer doble enlace desde el extremo metilo de la cadena de hidrocarburo. Los ácidos grasos omega-3 tienen un primer doble enlace en el tercer carbono desde el extremo metilo de la cadena; e incluyen, por ejemplo, el ácido α -linolénico (ácido octadeca-9,12,15-trienoico), ácido estearidónico (ácido octadeca-6,9,12,15-tetraenoico), ácido eicosapentaenoico (ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico; "EPA"), ácido docosapentaenoico (ácido docosa-7,10,13,16,19-pentaenoico), ácido eicosatetraenoico (ácido eicosa-8,11,14,17-tetraenoico), y ácido docosahexaenoico (ácido docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico; "DHA"). Los ácidos grasos omega-6 tienen un primer doble enlace en el sexto carbono desde el extremo metilo de la cadena; e incluyen, por ejemplo, al ácido linoleico (ácido 9,12-octadecadienoico), ácido γ -linolénico (6,9,12-octadecatienoico; GLA), ácido eicosadienoico (ácido 11-

14-eicosadienoico), dihomo- γ -linolénico (ácido 8,11,14-eicosatrienoico), ácido araquidónico (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico), ácido docosadienoico (ácido 13,16-docosadienoico), ácido adrenico (ácido 7,10,13,16-docosatetraenoico), ácido docosapentaenoico (ácido 4,7,10,13,16-docosapentaenoico) y ácido caléndico (ácido 8E,10E,12Z-octadecatrienoico), y similares. Los ácidos grasos omega-9 tienen un primer doble enlace en el noveno carbono desde el extremo metilo de la cadena; e incluyen, por ejemplo, el ácido oleico (ácido *cis*-9-octadecenoico); ácido eicosenoico (ácido *cis*-11-eicosenoico), ácido de mead (ácido *todo-cis*-5,8,11-eicosatrienoico); ácido erúxico (ácido *cis*-13-docosanoico y ácido nervónico (ácido *cis*-15-tetracosenoico).

Como se utiliza en el presente documento, "vitamina E" se refiere a una familia de ocho moléculas que tiene un anillo cromanol (un anillo croman con un grupo hidroxilo alcohólico) y una cadena lateral alifática de 12 carbonos que contienen dos grupos metilos en el centro y dos grupos metilo más en el extremo. La cadena lateral de los tocoferoles está saturada, mientras que la cadena lateral de los tocotrienoles contiene tres dobles enlaces todos ellos adjuntan un grupo metilo. Los tocoferoles y los tocotrienoles existen en cuatro isoformas, a los que se hace referencia como isoformas alfa, beta, gamma y delta. Las isoformas se denominan basándose en el número y posición de los grupos metilo en el anillo cromanol. La forma alfa tiene tres grupos metilo, las formas beta y gamma tienen dos grupos metilo y la delta solo tiene un grupo metilo. Como se utiliza en el presente documento, "vitamina E" se refiere a uno o más de α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, y γ -tocotrienol. La "vitamina E" también incluyen ésteres de una isoforma de la vitamina E. Por ejemplo, la "vitamina E" incluye ésteres de tocoferol que incluyen acetatos y succinatos.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "ácido lipoico" se refiere al ácido α -ácido α -lipoico, que es una molécula quiral también conocido como ácido tióctico; ácido 1,2-dietileno-3-pentaenoico; ácido 1,2-dietileno-3-valérico; y ácido 6,8-tióctico. A menos de que se especifique la expresión "ácido lipoico" engloba la mezcla racémica, así como cualquier otra mezcla (no 50/50) de los enantiómeros incluyendo las formas sustancialmente puras del enantiómero R-(+) o el S-(-). Adicionalmente, a menos de que se especifique otra cosa, la expresión cubre las sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de Na y K) y amidas, ésteres y metabolitos del ácido. La fórmula de la moléculas es $C_8H_{14}O_2S_2$, el peso molecular es 206,32 y tiene una pKa de 4,7. En referencia a las sales farmacéuticamente aceptables, la expresión tiene la intención de englobar un término convencional de sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se refiere a sales que mantienen la eficacia biológica y propiedades de la forma en base libre del ácido y que no son deseables biológicamente o de otra manera, formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Lo mismo es cierto con respecto a las amidas, ésteres, y metabolitos que se pueden formar y mantengan la eficacia biológica y no tengan propiedades biológicas indeseables significativas.

La "carnitina" también conocida como hidróxido de 3-carboxi-2-hidroxi-N,N,N-trimetil-1-propanamino, sal interna; hidróxido de (3-carboxi-2-hidroxi)propil) trimetilamonio, sal interna; ácido gamma-amino-beta-hidroxibutírico trimetil-betaína; butanoato de gamma-trimetil-beta-hidroxibutirobetaína; butanoato de 3-hidroxi-4-(trimetil-amonio). Como se utiliza en el presente documento, el término "carnitina" incluye la carnitina y "análogos de carnitina" y engloba la L-carnitina esencialmente pura o racémica (carnitina), o una alcanoil-carnitina correspondiente tal como la acetil-carnitina o la propionil-carnitina, o una sal adecuada de dichos compuestos tales como el tartrato de L-carnitina, fumarato de L-carnitina, citrato magnésico de carnitina, tartrato de acetil-L-carnitina, citrato de acetil-L-carnitina magnesio, o cualquier mezcla de los compuestos mencionados anteriormente.

Como se utiliza en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier material que, cuando se combina con un principio activo de una composición, permite que el ingrediente mantenga la actividad biológica y sin causar reacciones que alteren el sistema inmunitario del sujeto. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los vehículos farmacéuticos convencionales tales como una solución salina tampón de fosfato, agua, emulsiones tales como una emulsión de aceite/agua, y distintos tipos de agentes humectantes. Los diluyentes a modo de ejemplo para la administración mediante aerosol o parenteral son la solución salina tampón de fosfato o la solución salina normal (al 0,9 %). Las composiciones que comprenden dichos vehículos se formulan mediante métodos convencionales bien conocidos (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Capítulo 43, 14ª Ed. o la última edición, Mack Publishing Co., Easton PA 18042, USA; A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds 7ª ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3ª ed. Amer. Pharmaceutical Assoc.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares, se refiere al a obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico. El efecto puede ser profiláctico en términos de evitar completa o parcialmente una enfermedad o un síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de la cura completa o parcial de una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. "Tratamiento" como se utiliza en el presente documento, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero particularmente en seres humanos, e incluye: (a) la reducción de la incidencia y/o riesgo o recaída de la enfermedad durante un periodo libre de síntomas;

(b) el alivio o reducción de un síntoma de la enfermedad; (c) la prevención de que ocurra la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que todavía no se ha diagnosticado como que la tiene; (d) la inhibición de la enfermedad, es decir, la detención de su desarrollo (por ejemplo, reduciendo la velocidad de progresión de la enfermedad); (e) la reducción de la frecuencia de episodios de la enfermedad; y (f) alivio de la enfermedad, es decir, producir la regresión de la enfermedad.

Los términos "individual", "huésped", "sujeto", y "paciente" se utilizan de manera intercambiable en el presente documento, se refiere a un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Cuando el huésped es un mamífero, el sujeto será generalmente un ser humano, pero también puede ser ganado doméstico (por ejemplo, un caballo, ganado bovino, cerdos, cabras, ovejas, etc.), un sujeto mamífero de laboratorio (por ejemplo, un roedor, un lagomorfo, etc.), o un animal mamífero mascota.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor que interviene, hasta la décima de la unidad del límite más bajo a menos de que el contexto dicte claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese intervalo establecido, está englobado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños se pueden incluir independientemente en los intervalos más pequeños, y también se engloban dentro de la invención, salvo cualquier límite específicamente excluido del intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de estos límites incluidos también se incluyen en la invención.

A menos de que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende un experto en la técnica a la que la presente invención pertenece. Aunque también se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento desvelan y describen los métodos y/o materiales en conexión con los que se citan las publicaciones.

Se debe señalar que como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares de "un", "una" y "el" incluyen los referentes en plural a menos de que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a un "ácido graso omega-3" incluye una pluralidad de dichos ácidos grasos y la referencia a "la isoforma de vitamina E" incluye la referencia a una o más isoformas de la vitamina E y equivalentes de la misma conocidos por los expertos en la técnica, y así. Se señala adicionalmente que las reivindicaciones se pueden redactar para excluir cualquier elemento opcional. Como tal esta declaración tiene la intención de servir como base antecedente para el uso de dicha terminología exclusiva como "solamente" o "solo" y similares en conexión con la mención de elementos reivindicados, o el uso de una limitación "negativa".

Las publicaciones expuestas en el presente documento se proporcionan solamente por su divulgación anterior a la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada del presente documento se tiene que considerar como una admisión de que la presente invención no está legitimada para antedatar dicha publicación por ser una invención anterior. Adicionalmente, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación actuales que puede ser necesario que se confirmen independientemente.

Descripción detallada

Se describen formulaciones alimentarias que comprenden ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y vitamina E. Una formulación objeto es útil para el tratamiento de distintos trastornos motores y de la comunicación. La presente invención proporciona dichas formulaciones para su uso en el tratamiento de trastorno de acuerdo con las reivindicaciones, en general que implican la administración a un individuo que necesita el mismo una cantidad eficaz de una formulación alimentaria objeto.

Las presentes formulaciones alimentarias incluyen un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3) y vitamina E en cantidades y proporciones que se proporcionan para el tratamiento de distintas categorías de trastornos mencionados anteriormente, incluyendo, por ejemplo, la apraxia. Se ha descubierto que dichas formulaciones alimentarias proporcionan una reducción de los síntomas de distintos trastornos motores y de comunicación. La percepción de un posible mecanismo común contribuyó al desarrollo de las formulaciones objeto. Aunque no deseando quedar ligados por teoría alguna, es posible que la alteración de la regulación del metabolismo de ácidos grasos puede tener un papel central en trastornos tales como la apraxia, autismo y otros trastornos caracterizados, al menos en parte, por una disfunción motora y/o de la comunicación. Además, es posible que la biodisponibilidad anormal de la vitamina E puede tener un papel en estos trastornos. Además, la biodisponibilidad anormal de carnitina puede contribuir a la alteración de la regulación del metabolismo de ácidos grasos a nivel celular o mitocondrial. La inflamación, el estrés oxidativo y el agotamiento de antioxidantes tales como el glutatión además de la vitamina E (vit E) puede contribuir a estos trastornos.

Formulaciones

Como se ha señalado anteriormente, una formulación alimentaria comprende al menos un ácido graso poliinsaturado

(PUFA) y al menos una isoforma de vitamina E. El PUFA adecuado incluye, pero no se limita a, ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos omega-6. Los ácidos grasos omega-3 tienen un primer doble enlace en el tercer carbono desde el extremo metilo de la cadena; e incluyen, por ejemplo, el ácido α -linolénico (ácido octadeca-9,12,15-trienoico), ácido estearidónico (ácido octadeca-6,9,12,15-tetraenoico), ácido eicosapentaenoico (ácido eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico; "EPA"), ácido docosapentaenoico (ácido docosa-7,10,13,16,19-pentaenoico), ácido eicosatetraenoico (ácido eicosa-8,11,14,17-tetraenoico), y ácido docosahexaenoico (ácido docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico; "DHA"). Los ácidos grasos omega-6 adecuados incluyen, por ejemplo, el ácido linoleico (ácido 9,12-octadecadienoico), ácido γ -linolénico (ácido 6,9,12-octadecatrienoico; GLA), ácido eicosadienoico (ácido 11-14-eicosadienoico), dihomo- γ -linolénico (ácido 8,11,14-eicosatrienoico), ácido araquidónico (ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico), ácido docosadienoico (ácido 13,16-docosadienoico), ácido adrénico (ácido 7,10,13,16-docosatetraenoico), ácido docosapentaenoico (ácido 4,7,10,13,16-docosapentaenoico), y ácido caléndico (ácido 8E,10E,12Z-octadecatrienoico), y similares.

Una formulación puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho isoformas diferentes de vitamina E. Por ejemplo, en algunos casos, una formulación comprende α -tocoferol y γ -tocoferol; y sustancialmente ninguna otra isoforma de vitamina E. En otros casos, una formulación objeto incluye α -tocoferol y γ -tocoferol, y al menos otra isoforma de vitamina E. Por ejemplo, en algunos casos, una formulación incluye, α -tocoferol, γ -tocoferol, y al menos uno de β -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, y δ -tocotrienol. En otros casos, una formulación incluye, α -tocoferol, γ -tocoferol, β -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, y δ -tocotrienol.

En algunos casos una formulación comprende al menos un ácido graso omega-3; y al menos una isoforma de vitamina E. En algunos casos, una formulación comprende dos ácidos grasos omega-3 diferentes. En algunos casos, una formulación comprende ácido eicosapentaenoico (EPA); ácido docosahexaenoico (DHA); y al menos una isoforma de vitamina E. En estos casos, la relación de EPA respecto a DHA puede variar desde aproximadamente 1,5:1 (EPA:DHA) a aproximadamente 5:1 (EPA:DHA), donde la relación se basa en el peso. Por ejemplo, la relación EPA:DHA puede variar desde aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2:1, desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 2,5:1, desde aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 3:1, desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 3,5:1, desde aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 4:1, desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 4,5:1, o desde aproximadamente 4,5:1 a aproximadamente 5:1. En algunos casos, la relación EPA:DHA es 2,5:1.

En algunos casos, la formulación comprende al menos en dos ácidos grasos omega-3 diferentes; al menos una isoforma de vitamina E; y al menos un ácido graso omega-6. Por ejemplo, en algunos casos, una formulación comprende EPA; DHA; y al menos un ácido graso omega-6. En algunos casos, una formulación comprende EPA; DHA; al menos una isoforma de vitamina E y ácido γ -linolénico (GLA). En algunos casos, una formulación comprende EPA, DHA, α -tocoferol; γ -tocoferol; y GLA.

En algunos casos, la formulación comprende al menos dos ácidos grasos omega-3 diferentes; al menos una isoforma de vitamina E; y un ácido graso omega-9. En algunos casos, la formulación comprende al menos dos ácidos grasos omega-3 diferentes; al menos una isoforma de vitamina E; un ácido graso omega-6 y al menos un ácido graso omega-9. El ácido graso omega-9 es en algunos casos, un ácido graso monoinsaturado. En otros casos, el ácido graso omega-9 es un PUFA. En algunos casos, el ácido graso omega-9 es el ácido oleico.

45 Ácido lipoico

En algunos casos, la formulación comprende adicionalmente el ácido α -lipoico. Por lo tanto, por ejemplo, en algunas realizaciones, una formulación objeto comprende un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y ácido α -lipoico. En algunos casos una formulación comprende al menos un ácido graso omega-3; al menos una isoforma de vitamina E; y ácido α -lipoico. Por ejemplo, en algunos casos, una formulación comprende EPA; DHA; al menos una isoforma de vitamina E; y ácido α -lipoico. En algunos casos, una formulación comprende EPA; DHA; α -tocoferol; γ -tocoferol; y ácido α -lipoico. En otros casos, una formulación comprende al menos un ácido graso omega-3; un ácido graso omega-6; al menos una isoforma de vitamina E; y ácido α -lipoico. Por ejemplo, en algunos casos, una formulación comprende EPA; DHA; GLA; α -tocoferol; γ -tocoferol; y ácido α -lipoico.

El ácido α -lipoico puede existir como una mezcla racémica 50/50 de ácido R-(+)- α -lipoico y ácido S-(-) α -lipoico. El ingrediente de ácido α -lipoico de una formulación objeto puede ser un enantiómero 100 % R-(+). Sin embargo, el ácido α -lipoico puede estar presente en una formulación objeto en cualquier mezcla de los dos enantiómeros, por ejemplo, un 10 % de S-(-) y un 90 % de R-(+); un 25 % de S-(-) y un 75 % de R-(+); etc.

60 Carnitina

En algunos casos, la formulación comprende adicionalmente carnitina. Por lo tanto, por ejemplo, una formulación comprende un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y carnitina. En algunos casos una formulación comprende al menos un ácido graso omega-3; al menos una isoforma de vitamina E; y carnitina. Por ejemplo, en algunos casos, una formulación comprende EPA; DHA; al menos una isoforma de vitamina E; y carnitina. En algunos

casos, una formulaicón comprende EPA, DHA, α -tocoferol; γ -tocoferol; y carnitina. En otros casos, una formulación comprende al menos un ácido graso omega-3; un ácido graso omega-6; al menos una isoforma de vitamina E; y carnitina. Por ejemplo, en algunos casos, una formulaicón comprende EPA; DHA; GLA; α -tocoferol; γ -tocoferol; y carnitina. En otros casos, una formulación comprende al menos un ácido graso omega-3; un ácido graso omega-6; un ácido graso omega-9; al menos una isoforma de vitamina E; y carnitina. Por ejemplo, en algunos casos, una formulación comprende EPA; DHA; GLA; ácido oleico; α -tocoferol; γ -tocoferol; y carnitina.

En algunos casos, el componente de carnitina de una formulación es un 90 %-100 % de L-carnitina (o una sal de la misma). En otros casos, el componente de carnitina de una formulación es un 90 %-100 % de acetil-carnitina. En otros casos, el componente de carnitina de una formulación es una mezcla de L-carnitina (o una sal de la misma) y acetil-carnitina. Por ejemplo, en algunos casos, el componente de carnitina de una formulación puede comprender un 10 % de L-carnitina y un 90 % de acetil-carnitina; un 15 % de L-carnitina y un 85 % de acetil-carnitina; un 20 % de L-carnitina y un 80 % de acetil-carnitina; un 25 % de L-carnitina y un 75 % de acetil-carnitina; un 30 % de L-carnitina y un 70 % de acetil-carnitina; un 40 % de L-carnitina y un 60 % de acetil-carnitina; un 50 % de L-carnitina y un 50 % de acetil-carnitina; un 60 % de L-carnitina y un 40 % de acetil-carnitina; un 70 % de L-carnitina y un 30 % de acetil-carnitina; un 75 % de L-carnitina y un 25 % de acetil-carnitina; un 80 % de L-carnitina y un 20 % de acetil-carnitina; un 85 % de L-carnitina y un 15 % de acetil-carnitina; o un 90 % de L-carnitina y un 10 % de acetil-carnitina; o L-carnitina y acetil-carnitina en cualquier otra proporción, donde los porcentajes son por peso.

20 Cantidades

Las cantidades en una formulación de PUFA y vitamina E, así como las cantidades de componentes adicionales tales como carnitina y ácido α -lipoico, puede variar de acuerdo con distintos factores, incluyendo, por ejemplo, la edad del individuo, el peso del individuo, la construcción genética del individuo, y la gravedad de los síntomas que presente el individuo al que se administre la formulación objeto. A continuación, se exponen las directrices generales. Las cantidades se dan por dosis unitaria.

Cuando una formulación incluye ácidos grasos omega-3, los ácidos grasos omega-3 están presentes en una cantidad de desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 5000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1100 mg, desde aproximadamente 1100 mg a aproximadamente 1200 mg, desde aproximadamente 1200 mg a aproximadamente 1300 mg, desde aproximadamente 1300 mg a aproximadamente 1400 mg, desde aproximadamente 1400 mg a aproximadamente 1500 mg, desde aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 1600 mg, desde aproximadamente 1600 mg a aproximadamente 1700 mg, desde aproximadamente 1700 mg a aproximadamente 1800 mg, desde aproximadamente 1800 mg a aproximadamente 1900 mg, desde aproximadamente 1900 mg a aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, desde aproximadamente 2500 mg a aproximadamente 3000 mg, desde aproximadamente 3000 mg a aproximadamente 3500 mg, desde aproximadamente 3500 mg a aproximadamente 4000 mg, desde aproximadamente 4000 mg a aproximadamente 4500 mg, o desde aproximadamente 4500 mg a aproximadamente 5000 mg, por dosis unitaria, donde las cantidades dadas son por ácidos grasos omega-3 individuales o por el total de ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, cuando están presentes más de un ácido graso omega-3).

Por ejemplo, en algunos casos, una formulación comprende los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA. En algunos casos, una formulación comprenderá EPA en una cantidad de desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg, desde aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, o desde aproximadamente 2500 mg a aproximadamente 3000 mg, por dosis unitaria; y comprenderá DHA en una cantidad de desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, o desde aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg por dosis unitaria.

Cuando una formulación comprende los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA, la relación de EPA respecto a DHA puede variar desde aproximadamente 1,5:1 (EPA:DHA) a aproximadamente 5:1 (EPA:DHA), donde la relación se basa en el peso. Por ejemplo, la relación EPA:DHA puede variar desde aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2:1, desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 2,5:1, desde aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 3:1, desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 3,5:1, desde aproximadamente 3,5:1 a aproximadamente 4:1,

desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 4,5:1, o desde aproximadamente 4,5:1 a aproximadamente 5:1. En algunos casos, una formulación comprende EPA y DHA en una relación de 2,5:1 EPA:DHA.

La cantidad de vitamina E presente en una formulación se puede expresar en unidades (Unidades internacionales, o UI), o en miligramos. En el pasado, los requerimientos alimentarios recomendados (RDA) de la ingesta de Referencia Alimentaria de EE. UU. (DRI) para la vitamina E se expresaba en Unidades. Este término de "unidades" se ha remplazado en años recientes por equivalentes de α -tocoferol ("a-TE") o miligramos. Una unidad es equivalente a 1 mg de acetato de dl- α -tocoferol o 0,6 mg de d- α -tocoferol. A lo largo de la presente memoria descriptiva, las cantidades de vitamina E se dan en mg.

Las isoformas de α -tocoferol y γ -tocoferol de la vitamina E pueden estar presentes en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10.000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, desde aproximadamente 3000 mg a aproximadamente 4000 mg, desde aproximadamente 4000 mg a aproximadamente 5000 mg, desde aproximadamente 5000 mg a aproximadamente 6000 mg, desde aproximadamente 6000 mg a aproximadamente 7000 mg, desde aproximadamente 7000 mg a aproximadamente 8000 mg, desde aproximadamente 8000 mg a aproximadamente 9000 mg, o desde aproximadamente 9000 mg a aproximadamente 10.000 mg por dosis unitaria, donde las cantidades dadas son por isoformas individuales de vitamina E. En algunos casos, el α -tocoferol es d- α -tocoferol.

En algunos casos, una formulación incluye α -tocoferol en una cantidad de desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3000 mg por dosis unitaria, por ejemplo, en una cantidad de desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg, o desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg por dosis unitaria; y γ -tocoferol en una cantidad de desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis unitaria, por ejemplo, en una cantidad de desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, o desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis unitaria. En alguno de estos casos, la formulación no incluye isoformas de vitamina E distintas de α -tocoferol y γ -tocoferol. En otros casos, la formulación incluye, además del α -tocoferol y γ -tocoferol., al menos una isoforma de vitamina E adicional.

En algunos casos, una formulación incluye α -tocoferol y γ -tocoferol; y no incluye otras isoformas de vitamina E. En otros casos, una formulación incluye α -tocoferol y γ -tocoferol; y una o más isoformas adicionales de vitamina E. Cuando una formulación incluye α -tocoferol y γ -tocoferol, el α -tocoferol puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 10.000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, desde aproximadamente 3000 mg a aproximadamente 4000 mg, desde aproximadamente 4000 mg a aproximadamente 5000 mg, desde aproximadamente 5000 mg a aproximadamente 6000 mg, desde aproximadamente 6000 mg a aproximadamente 7000 mg, desde aproximadamente 7000 mg a aproximadamente 8000 mg, desde aproximadamente 8000 mg a aproximadamente 9000 mg, o desde aproximadamente 9000 mg a aproximadamente 10.000 mg; y el γ -tocoferol puede estar presente en una cantidad de desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, o desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis unitaria.

Otras formas de vitamina E (por ejemplo, β -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, δ -tocotrienol, y γ -tocotrienol), si están presentes en una formulación, pueden estar presentes en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 2000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 125 mg, desde aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 175 mg, o desde aproximadamente 175 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a

aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1250 mg, desde aproximadamente 1250 mg a aproximadamente 1500 mg, desde aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 1750 mg, o desde aproximadamente 1750 mg a aproximadamente 2000 mg, por dosis unitaria, donde las cantidades que se dan son para isoformas individuales de vitamina E.

Cuando una formulación comprende uno o más ácidos grasos omega-6, el ácido omega-6 puede estar presente en la formulación en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, desde aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, o desde aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria.

Cuando una formulación comprende uno o más ácidos grasos omega-9, el ácido omega-9 puede estar presente en la formulación en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, desde aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, o desde aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg por dosis unitaria.

Cuando una formulación comprende ácido α -lipoico, el ácido α -lipoico puede estar presente en una formulación en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, desde aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, desde aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, o desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis unitaria.

Cuando una formulación comprende carnitina, la carnitina puede estar presentes en una formulación en una cantidad de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 3000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, desde aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, desde aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, desde aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1250 mg, desde aproximadamente 1250 mg a aproximadamente 1500 mg, desde aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 1750 mg, desde aproximadamente 1750 mg a aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2250 mg, desde aproximadamente 2250 mg a aproximadamente 2500 mg, desde aproximadamente 2500 mg a aproximadamente 2750 mg, ir desde aproximadamente 2750 mg a aproximadamente 3000 mg por dosis unitaria.

Componentes adicionales

En algunos casos, una formulación incluye, además de un PUFA y al menos una isoforma de vitamina E, uno o más componentes, por ejemplo, uno o más de a) vitamina C (ácido ascórbico); b) zinc; c) vitamina K; d) fosfocolina; e) coenzima-Q; f) selenio; g) vitamina A; h) tiamina (vitamina B₁); i) riboflavina (vitamina B₂); j) piridoxina, piridoxamina, piridoxina (conocidas colectivamente como vitamina B₆); k) cianocobalamina (vitamina B₁₂); l) vitamina D; m) arginina; n) calcio; o) magnesio; p) biotina (vitamina B₇); q) ácido fólico (vitamina B₉); r) ácido pantoténico (vitamina B₅); s) tetrahidrobiopterina; y t) niacina o niacinamida (vitamina B₃). En algunas realizaciones, una formulación objeto incluye un PUFA y al menos una isoforma de vitamina E; y uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o los veinte de entre: a) vitamina C (ácido ascórbico); b) zinc; c) vitamina K; d) fosfocolina; e) coenzima-Q; f) selenio; g) vitamina A; h) tiamina (vitamina B₁); i) riboflavina (vitamina B₂); j) piridoxina, piridoxamina, piridoxina (conocidas colectivamente como B₆); k) cianocobalamina (vitamina B₁₂); l) vitamina D; m) arginina; n) calcio; o) magnesio; p) biotina (vitamina B₇); q) ácido fólico (vitamina B₉); r) ácido pantoténico (vitamina B₅); s) tetrahidrobiopterina; y t) niacina o niacinamida (vitamina B₃). En algunos casos, una

formulación incluye uno o más aminoácidos. En algunos casos, una formulación incluye un agente antifúngico (por ejemplo, imidazoles y triazoles, nistatina, anfotericina B, etc.). En algunos casos, una formulación incluye un agente antiinflamatorio. En algunos casos, una formulación incluye un agente que reduce el estrés oxidativo.

- 5 En algunos casos, una formulación incluye un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y una enzima pancreática. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y un inhibidor de leucotrieno. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y un estabilizador de mastocitos (por ejemplo, cromolin). En algunos casos, una formulación incluye un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; una enzima pancreática y un inhibidor de leucotrieno. Por ejemplo, en algunos casos,
- 10 una formulación incluye un ácido graso omega-3 (por ejemplo, EPA; DHA; o una combinación de EPA y DHA, como se ha descrito anteriormente); vitamina E (por ejemplo, α -tocoferol y γ -tocoferol); ácido α -lipoico; carnitina; una enzima pancreática y un inhibidor de leucotrieno. Las enzimas pancreáticas y los inhibidores de leucotrieno se describen con más detalle posteriormente.
- 15 Cualquiera de los minerales de una formulación puede estar presentes en forma de sal. Dichas sales pueden ser cualquiera de las sales bien conocidas que incluyen carbonatos, óxidos, hidróxidos, cloruros, sulfatos, fosfatos, gluconatos, lactatos, acetatos, fumaratos, citratos, malatos, de aminoácidos, y similares para los minerales catiónicos, y sodio, potasio, calcio, magnesio, y similares para los minerales aniónicos.

20 a) Vitamina C

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina C. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina;

25 y vitamina C. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; y vitamina C.

La "vitamina C" incluye todas las formas de ácido ascórbico, tales como ácido L-ascórbico, ácido D-ascórbico, ácido DL-ascórbico, ácido D-araboascórbico, ácido deshidroascórbico, ácido xiloascórbico, ésteres del ácido ascórbico,

30 sales del ácido ascórbico, y similares.

La vitamina C puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 80 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 80 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, desde

35 aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 800 mg a aproximadamente 900 mg, o desde aproximadamente 900 a aproximadamente 1000 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

40

b) Zinc

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y zinc. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por

45 ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina; y zinc. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; y zinc.

El zinc puede estar presente en una formulación en forma de gluconato de zinc, sulfato de zinc, cloruro de zinc, o cualquier sal de zinc. El zinc puede estar presente en una formulación objeto en una cantidad de desde

50 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, desde aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg, o desde aproximadamente

55 40 mg a aproximadamente 50 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

c) Vitamina K

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina K. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina;

60 y vitamina K. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; y vitamina K.

65 La "vitamina K" incluye la Vitamina K₁ (fitonadiona, filloquinona, fitonactona); Vitamina K₂ (menaquinonas, por ejemplo, menaquinona-4, menaquinona-7, etc.); Vitamina K₃ (menadiona; o 2-metil-1,4-naftoquinona); una sal de

una vitamina K; y un derivado de una vitamina K. En algunos casos, una formulación incluye la vitamina K₁. En otros casos, una formulación incluye la vitamina K₂. En otros casos, una formulación incluye la vitamina K₁ y la vitamina K₂.

5 La vitamina K₁ puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10 mg (dosis diaria total), por ejemplo, desde aproximadamente 100 µg a aproximadamente 500 µg, desde aproximadamente 500 µg a aproximadamente 1 mg, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2,5 mg, desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7,5 mg, o desde aproximadamente 7,5 mg a aproximadamente 10 mg.

10 La vitamina K₂ puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 100 µg a aproximadamente 2 mg (dosis diaria total), por ejemplo, desde aproximadamente 100 µg a aproximadamente 250 µg, desde aproximadamente 250 µg a aproximadamente 500 µg, desde aproximadamente 500 µg a aproximadamente 750 µg, desde aproximadamente 750 µg a aproximadamente 1 mg, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.25 mg, desde aproximadamente 1.25 mg a aproximadamente 1.5 mg, desde aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 1.75 mg, o desde aproximadamente 1.75 mg a aproximadamente 2 mg.

15 En algunos casos, una formulación incluye la vitamina K₁. En otros casos, una formulación incluye la vitamina K₂. En otros casos, una formulación incluye la vitamina K₁ y la vitamina K₂.

d) Fosfolina

25 En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y fosfolina. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina; y fosfolina. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y fosfolina. La "fosfolina" incluye derivados fosfatidilcolina de la fosfolina, por ejemplo, polienilfosfatidilcolina.

30 La fosfolina (o una fosfatidilcolina tal como la polienilfosfatidilcolina) puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 5000 mg, e.g., desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, desde aproximadamente 3000 mg a aproximadamente 4000 mg, o desde aproximadamente 4000 mg a aproximadamente 5000 mg de dosis total diaria o por dosis unitaria.

e) Coenzima Q

40 En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y Coenzima Q. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina; y Coenzima Q. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y coenzima Q.

45 La "Coenzima Q" (CoQ; 2,3-dimetoxi-5-metil-6-poliprenil-1,4-benzoquinona; también conocida como ubiquinona) se refiere a un grupo de benzoquinonas liposolubles implicadas en el transporte de electrones en preparaciones mitocondriales, por ejemplo, en la oxidación del succinato o el dinucleótido adenina nicotina (NADH) mediante el sistema citocromo. La CoQ incluye CoQ_n, donde n es un número entero desde 1 a 12, y donde n indica el número de unidades isoprenoide. La CoQ incluye, por ejemplo, CoQ₇₋₁₀, es decir, CoQ₇(ubiquinona-7), CoQ₉ (ubiquinona-9), CoQ₁₀ (ubidecarenona), y mezclas de las anteriores. En algunos casos, la CoQ es ubidecarenona.

50 CoQ puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 4 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 4 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 125 mg, desde aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, o desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

60 f) Selenio

65 En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y selenio. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina; y selenio. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y selenio.

El selenio puede estar presente en forma de selenato sódico, selenito sódico, selenometionina, y similares. El selenio puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 20 µg a aproximadamente 500 µg, desde aproximadamente 20 µg a aproximadamente 30 µg, desde aproximadamente 30 µg a aproximadamente 40 µg, desde aproximadamente 40 µg a aproximadamente 50 µg, desde aproximadamente 50 µg a aproximadamente 75 µg, desde aproximadamente 75 µg a aproximadamente 100 µg, desde aproximadamente 100 µg a aproximadamente 150 µg, desde aproximadamente 150 µg a aproximadamente 200 µg, desde aproximadamente 200 µg a aproximadamente 250 µg, desde aproximadamente 250 µg a aproximadamente 300 µg, desde aproximadamente 300 µg a aproximadamente 350 µg, desde aproximadamente 350 µg a aproximadamente 400 µg, o desde aproximadamente 400 µg a aproximadamente 500 µg de dosis diaria total.

g) Vitamina A

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina A. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina; y vitamina A. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y vitamina A.

La "vitamina A" incluye, el retinol, retinal (retinaldehído), y ácido retinoico; *nor*-retinoides; *retro*-retinoides; seco-retinoides (por ejemplo, 1,6-seco-1,2-dideshidroretinol); retinoides sustituidos (por ejemplo, 5,6-Epoxi-5,6-dihidroretinol; etil 12-fluororetinoato; etc.); y análogos tales como 3-hidroretinol, ácido 3-hidroretinoico, 3-hidroretinal, 4-oxoretinol, ácido 4-oxoretinoico, 4-oxoretinal, 3,4-didehidroretinol (vitamina A₂), ácido 3,4-didehidroretinoico, 3,4-didehidroretinal, 4,5-dideshidro-5,6-dihidroretinol, acicloretilol, ácido acicloretiloico, y acicloretilol; y ésteres de vitamina A, por ejemplo, un éster acetato, un éster succinato, un éster palmitato, etc.

La vitamina A puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 200 UI a aproximadamente 10.000 UI, e.g., 200 UI a aproximadamente 250 UI, desde aproximadamente 250 UI a aproximadamente 500 UI, desde aproximadamente 500 UI a aproximadamente 1000 UI, desde aproximadamente 1000 UI a aproximadamente 2000 UI, desde aproximadamente 2000 UI a aproximadamente 3000 UI, desde aproximadamente 3000 UI a aproximadamente 4000 UI, desde aproximadamente 4000 UI a aproximadamente 5000 UI, desde aproximadamente 5000 UI a aproximadamente 7500 UI, o desde aproximadamente 7500 UI a aproximadamente 10.000 UI de dosis total diaria.

h) Vitamina B₁

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina B₁. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y vitamina B₁. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y vitamina B₁.

La "vitamina B₁" incluye la tiamina (a la que también se hace referencia como "tiamin"); las sales hidrocloreto y nitrato de tiamina; y los alquil disulfuros de tiamina tal como el propildisulfuro de tiamina, tetrahidrofurfuril disulfuro de tiamina, y o-benzoil disulfuro de tiamina; neopiritiamina, oxineopiritiamina, y similares.

La vitamina B₁ puede estar presente en una formulación objeto en una cantidad de desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg, desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,1 mg, desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg, desde aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1,5 mg, desde aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 2,0 mg, desde aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 2,5 mg, desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7,5 mg, desde aproximadamente 7,5 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 12,5 mg, o desde aproximadamente 12,5 mg a aproximadamente 15 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

i) Vitamina B₂

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina B₂. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y vitamina B₂. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y vitamina B₂.

La "vitamina B₂" incluye la riboflavina; formas de coenzima de riboflavina cristalina tal como el dinucleótido flavina adenina, mononucleótido flavina adenina el 5-fosfato de riboflavina y sus sales. La vitamina B₂ puede estar presente en una formulación objeto en una cantidad de desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg, desde

aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 0,1 mg, desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 mg, desde aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1,5 mg, desde aproximadamente 1,5 mg a aproximadamente 2,0 mg, desde aproximadamente 2,0 mg a aproximadamente 2,5 mg, desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 7,5 mg, desde aproximadamente 7,5 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 12,5 mg, o desde aproximadamente 12,5 mg a aproximadamente 15 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

j) Vitamina B₆

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina B₆. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y vitamina B₆. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y vitamina B₆.

La "vitamina B₆" incluye piridoxina, piridoxal, piridoxamina; y sales hidroccloruros o 5-fosfatos de piridoxina, piridoxamina, o piridoxal. Por ejemplo, se puede incluir hidroccloruro de piridoxina en una formulación objeto.

La vitamina B₆ puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 125 mg, desde aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 175 mg, desde aproximadamente 175 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 225 mg, o desde aproximadamente 225 mg a aproximadamente 250 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

k) Vitamina B₁₂

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina B₁₂. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y vitamina B₁₂. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y vitamina B₁₂.

La "vitamina B₁₂" se refiere a la vitamina B₁₂ (cianocobalamina) y sus derivados farmacéuticos, tales como hidroxicobalamina, ciano-10-clorocobalamina, perclorato de acucobalamina, perclorato de acuo-10-clorocobalamina, azidocobalamina, clorocobalamina, cobalamina, metilcobalamina, adenosilcobalamina, e hidroxicobalamina.

La vitamina B₁₂ puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 2 µg a aproximadamente 1000 µg, desde aproximadamente 2 µg a aproximadamente 10 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 25 µg, desde aproximadamente 25 µg a aproximadamente 50 µg, desde aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 µg, desde aproximadamente 100 µg a aproximadamente 200 µg, desde aproximadamente 200 µg a aproximadamente 300 µg, desde aproximadamente 300 µg a aproximadamente 400 µg, desde aproximadamente 400 µg a aproximadamente 500 µg, desde aproximadamente 500 µg a aproximadamente 600 µg, desde aproximadamente 600 µg a aproximadamente 700 µg, desde aproximadamente 700 µg a aproximadamente 800 µg, desde aproximadamente 800 µg a aproximadamente 900 µg, o desde aproximadamente 900 µg a aproximadamente 1000 µg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

l) Vitamina D

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina D. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina; y vitamina D. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y vitamina D.

La "vitamina D" incluye, por ejemplo, colecalciferol (D3), ergocalciferol (D2), y metabolitos biológicamente activos y precursores tales como, por ejemplo, 1-α-hidroxi Vitamina D, 25-hidroxi Vitamina D, 1,25-dihidroxi vitamina D, y similares.

La vitamina D puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 200 UI a aproximadamente 800 UI, por ejemplo, 200 UI a aproximadamente 300 UI, desde aproximadamente 300 UI a aproximadamente 400 UI, desde aproximadamente 400 UI a aproximadamente 500 UI, desde aproximadamente 500

UI a aproximadamente 600 UI, desde aproximadamente 600 UI a aproximadamente 700 UI, o desde aproximadamente 700 UI a aproximadamente 800 UI de dosis total diaria o por dosis unitaria.

m) Arginina

5 En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y arginina. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y arginina. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; y arginina.

15 La "arginina" incluye L-arginina, y análogos de arginina tales como derivados metilados; y similares. La arginina (por ejemplo, L-arginina) puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 9000 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg, desde aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 3000 mg, desde aproximadamente 3000 mg a aproximadamente 4000 mg, desde aproximadamente 4000 mg a aproximadamente 5000 mg, desde aproximadamente 5000 mg a aproximadamente 6000 mg, desde aproximadamente 6000 mg a aproximadamente 7000 mg, desde aproximadamente 7000 mg a aproximadamente 8000 mg, o desde aproximadamente 8000 mg a aproximadamente 9000 mg por dosis unitaria.

n) Calcio

25 En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y calcio. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y calcio. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; y calcio.

35 El calcio puede estar presente en una formulación en forma de carbonato cálcico, citrato cálcico, glubionato cálcico, gluconato cálcico, lactato cálcico, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, acetato cálcico y similares. El calcio puede estar presente en una formulación objeto en una cantidad de desde aproximadamente 40 mg a aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg, o desde aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 2000 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

o) Magnesio

45 En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y magnesio. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y magnesio. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; y magnesio.

50 El magnesio puede estar presente en una formulación objeto como óxido magnésico, citrato magnésico, cloruro magnésico, gluceptato magnésico, hidróxido magnésico, gluconato magnésico, lactato magnésico, pidolato magnésico, sulfato magnésico, y similares. El magnesio puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 450 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, desde aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, o desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

p) Vitamina B₇

60 En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina B₇. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y vitamina B₇. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; y vitamina B₇.

La "vitamina B₇" incluye biotina, oxibiotina, biocitina, biotinol, D-homobiotina, D-norbiotina, detiobiotina, sulfona de biotina, sulfato diamina de biotina, y similares. La vitamina B₇ puede estar presente en una formulación objeto en una cantidad de desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 800 µg, desde aproximadamente 10 µg a aproximadamente 25 µg, desde aproximadamente 25 µg a aproximadamente 50 µg, desde aproximadamente 50 µg a aproximadamente 100 µg, desde aproximadamente 100 µg a aproximadamente 200 µg, desde aproximadamente 200 µg a aproximadamente 300 µg, desde aproximadamente 300 µg a aproximadamente 400 µg, desde aproximadamente 400 µg a aproximadamente 500 µg, desde aproximadamente 500 µg a aproximadamente 600 µg, desde aproximadamente 600 µg a aproximadamente 700 µg, o desde aproximadamente 700 µg a aproximadamente 800 µg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

g) Vitamina B₉

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina B₉. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y vitamina B₉. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y vitamina B₉.

El "ácido fólico" (también conocido como ácido pteroil-L-glutámico; o vitamina B₉) incluye el ácido fólico y cualquier derivado química del ácido fólico que funcione de manera equivalente al ácido fólico, tal como los mono- y poliglutamil folatos, dihidro y tetrahidrofolatos, metil y formilfolatos, y cualquier isómero de un folato, por ejemplo, un isómero de un folato reducido. Por lo tanto, por ejemplo, el "ácido fólico" incluye el ácido dihidrofólico, ácido tetrahidrofólico, ácido 5-formiltetrahidrofólico, ácido 10-formiltetrahidrofólico, ácido 5-10 metilentetrahidrofólico, ácido 5-10 meteniltetrahidrofólico, ácido 5-metiltetrahidrofólico, y derivados de cualquiera de los anteriores; y un isómero natural de folato reducido, tal como el ácido (6S)-tetrahidrofólico, ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, ácido 5-formil-(6S)-tetrahidrofólico, ácido 10-formil-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5,10-metileno-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5,10-metenil-(6R)-tetrahidrofólico, ácido 5-formimino-(6S)-tetrahidrofólico, y derivados poliglutamil de cualquiera de los anteriores. Los derivados del ácido fólico incluyen los precursores (provitaminas), metabolitos, derivados, y conjugados del compuesto parental, cualquier de los cuales pueden ser de origen natural o sintéticos; así como las sales de los compuestos. El "ácido fólico" incluye formas de origen natural y formas sintéticas del ácido fólico.

El ácido fólico puede estar presente en una formulación objeto en una cantidad de desde aproximadamente 200 µg a aproximadamente 1000 µg, desde aproximadamente 200 µg a aproximadamente 400 µg, desde aproximadamente 400 µg a aproximadamente 500 µg, desde aproximadamente 500 µg a aproximadamente 600 µg, desde aproximadamente 600 µg a aproximadamente 700 µg, desde aproximadamente 700 µg a aproximadamente 800 µg, desde aproximadamente 800 µg a aproximadamente 900 µg, o desde aproximadamente 900 µg a aproximadamente 1000 µg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

r) Vitamina B₅

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina B₅. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y vitamina B₅. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y vitamina B₅.

A la "vitamina B₅" también se hace referencia como pantotenato o ácido pantoténico, y engloba sales tales como el pantotenato cálcico; pantotenol; y pantenol. La vitamina B₅ puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 800 mg, desde aproximadamente 0,4 mg a aproximadamente 1 mg, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, desde aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, desde aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, o desde aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg de dosis diaria total o por dosis unitaria.

s) Tetrahidrobiopterina

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y tetrahidrobiopterina. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y tetrahidrobiopterina. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; y tetrahidrobiopterina. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α-lipoico; arginina y tetrahidrobiopterina. En algunos casos,

una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; arginina; y tetrahidrobiopterina. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; arginina; y tetrahidrobiopterina.

5 La "tetrahidrobiopterina" incluye 5,6,7,8-tetrahidrobiopterina y sales de la misma; L-eritro-5,6,7,8-tetrahidrobiopterina y sales de la misma; y similares. La tetrahidrobiopterina puede estar presente en una formulación en una cantidad de desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 3000 mg, desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, desde aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1000 mg, desde aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 1500 mg, desde aproximadamente 1500 mg a aproximadamente 2000 mg, desde aproximadamente 2000 mg a aproximadamente 2500 mg, o desde aproximadamente 2500 mg a aproximadamente 3000 mg.

15 t) Vitamina B₃

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; y vitamina B₃. En algunos casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; carnitina y vitamina B₃. En otros casos, una formulación incluye un PUFA (por ejemplo, un ácido graso omega-3 y/o un ácido graso omega-6); al menos una isoforma de vitamina E; ácido α -lipoico; y vitamina B₃.

La "vitamina B₃" incluye niacina, niacinamida, ácido nicotínico, nicotinamida (niacinamida), las formas coenzimáticas de niacina tales como dinucleótido adenina nicotinamida, y dinucleótido nicotinamida adenina fosfato. La vitamina B₃ puede estar presente en una formulación objeto en una cantidad de desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg, desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg, desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, o desde aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg.

Enzimas pancreáticas

35 Como se ha señalado anteriormente, en algunos casos, una formulación comprende, además de un PUFA y al menos una isoforma de vitamina E, una enzima pancreática.

Las enzimas pancreáticas incluyen proteasas, lipasas, amilasas y nucleasas. La expresión "enzima pancreática", como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier enzima que proporciona una función (actividad catalítica) de una enzima producida en el páncreas de un ser humano. Por ejemplo, "lipasa pancreática" se refiere a una enzima que proporciona una función de una lipasa producida en el páncreas de un ser humano.

En algunos casos, una formulación incluye una lipasa, por ejemplo, una lipasa pancreática. En otros casos, una formulación incluye una proteasa pancreática (por ejemplo, tripsina, tripsinógeno, quimotripsina, quimotripsinógeno), y una lipasa pancreática. En otros casos, una formulación incluye una proteasa pancreática, una lipasa pancreática, y una amilasa pancreática.

En algunos casos, la enzima es una proenzima inactiva (por ejemplo, tripsinógeno, quimotripsinógeno). Una enzima pancreática que se va a incluir en una formulación puede ser una enzima de origen natural, una enzima recombinante, o una enzima sintética; y puede ser cualquiera de varias fuentes, por ejemplo, un mamífero, un hongo, una planta, etc. Por ejemplo, enzimas fúngicas, y formulaciones que comprenden las mismas, se describen en, por ejemplo, la patente de EE. UU. N.º 6.051.220. En algunos casos, la enzima es estable en ácido, por ejemplo, es estable a un intervalo de pH de desde aproximadamente 2,8 a aproximadamente 9. En algunos casos, la enzima está en una formulación microencapsulada y con revestimiento entérico. Ejemplos de dichas formulaciones incluyen, por ejemplo, Cotazym-S, Creon, Pancrease, Pancrease MT-16, Ultrasec MT-20, y Zymase. Otras formulaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, una formulación como se describe en la Patente de EE. UU. N.º 5.750.104.

La cantidad de enzima pancreática presente en una formulación puede variar, de acuerdo con las necesidades, y puede estar en el intervalo de desde aproximadamente 2000 Unidades Internacionales (UI) a aproximadamente 40.000 UI por dosis unitaria, por ejemplo, desde aproximadamente 2000 UI a aproximadamente 5000 UI, desde aproximadamente 5000 UI a aproximadamente 7.500 UI, desde aproximadamente 7.500 UI a aproximadamente 10.000 UI, desde aproximadamente 10.000 UI a aproximadamente 15.000 UI, desde aproximadamente 15.000 UI a aproximadamente 20.000 UI, desde aproximadamente 20.000 UI a aproximadamente 30.000 UI, o desde aproximadamente 30.000 UI a aproximadamente 40.000 UI por dosis unitaria.

65 Inhibidores de leucotrieno

Como se ha señalado anteriormente, en algunos casos, una formulación comprende, además de un PUFA y al menos una isoforma de vitamina E, un inhibidor de leucotrieno. Los inhibidores de leucotrieno adecuados incluyen los antagonistas del receptor de leucotrieno y los inhibidores de síntesis de leucotrieno. Los antagonistas del receptor de leucotrieno a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, zafirlukast (Accolate), montelukast (Singulair), pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106203. Los inhibidores de síntesis de leucotrieno incluyen los inhibidores de la actividad de la 5-lipooxigenasa, en el que un inhibidor de la 5-lipooxigenasa a modo de ejemplo es zileuton (Zyflo). Los inhibidores de la 5-lipooxigenasa adecuados incluyen los que se describen en, por ejemplo, las Pat. de EE. UU. N.º 5.364.877, 5.302.603, 5.234.950, 5.098.932 y 5.354.865. En algunos casos, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa también inhibe la ciclooxigenasa-2. En otros casos, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa es un inhibidor de la 5-lipooxigenasa selectivo, por ejemplo, el inhibidor no inhibe sustancialmente enzimas distintas a la 5-lipooxigenasa, por ejemplo, el inhibidor no inhibe sustancialmente una ciclooxigenasa.

La cantidad de inhibidor de leucotrieno que se incluye en una formulación puede variar, dependiendo de factores tales como la edad y/o el peso del individuo al que se va a administrar la formulación, la gravedad de los síntomas, etc. La cantidad de un inhibidor de leucotrieno que se incluye en una formulación objeto puede variar desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 2 mg a aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg, desde aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 60 mg, desde aproximadamente 60 mg a aproximadamente 70 mg, desde aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg, desde aproximadamente 80 mg a aproximadamente 90 mg, o desde aproximadamente 90 mg a aproximadamente 100 mg por dosis unitaria.

25 Aminoácidos

En algunos casos, una formulación incluye un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y uno o más aminoácidos. Por ejemplo, en algunos casos, una formulación incluye arginina, glutamina, o arginina y glutamina. Si están presentes la arginina y/o la glutamina en una formulación, la arginina y/o glutamina están presentes en una cantidad de desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 10 g por dosis unitaria, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g a aproximadamente 2.5 g, desde aproximadamente 2.5 g a aproximadamente 5 g, desde aproximadamente 5 g a aproximadamente 7.5 g, o desde aproximadamente 7.5 g a aproximadamente 10 g. Por ejemplo, cuando una formulación incluye un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y glutamina, la glutamina está presente en una cantidad de desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 10 g por dosis unitaria, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g a aproximadamente 2.5 g, desde aproximadamente 2.5 g a aproximadamente 5 g, desde aproximadamente 5 g a aproximadamente 7.5 g, o desde aproximadamente 7.5 g a aproximadamente 10 g. En otro ejemplo, cuando una formulación incluye un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y arginina, la arginina está presente en una cantidad de desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 10 g por dosis unitaria, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g a aproximadamente 2.5 g, desde aproximadamente 2.5 g a aproximadamente 5 g, desde aproximadamente 5 g a aproximadamente 7.5 g, o desde aproximadamente 7.5 g a aproximadamente 10 g. En otro ejemplo, cuando la formulación incluye un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E; y tanto arginina como glutamina, la arginina y la glutamina están cada una presentes en una cantidad de desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 10 g por dosis unitaria, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, desde aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1 g, desde aproximadamente 1 g a aproximadamente 2.5 g, desde aproximadamente 2.5 g a aproximadamente 5 g, desde aproximadamente 5 g a aproximadamente 7.5 g, o desde aproximadamente 7.5 g a aproximadamente 10 g.

Agentes antifúngicos

Como se ha señalado anteriormente, en algunos casos, una formulación comprende, además de un PUFA y al menos una isoforma de vitamina E, un agente antifúngico. Los agentes antifúngicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, nistatina, anfotericina B, clotrimazol, flucitosina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, y noxafil. Cuando el agente antifúngico es nistatina, la nistatina puede estar presente en una formulación objeto en una cantidad de desde aproximadamente 100.000 Unidades (U) a aproximadamente 800.000 U por dosis unitaria, por ejemplo, desde aproximadamente 100.000 U a aproximadamente 200.000 U, desde aproximadamente 200.000 U a aproximadamente 400.000 U, desde aproximadamente 400.000 U a aproximadamente 600.000 U, o desde aproximadamente 600.000 U a aproximadamente 800.000 U por dosis unitaria. En algunos casos, una formulación comprende un PUFA; al menos una isoforma de vitamina E (por ejemplo, α -tocoferol y γ -tocoferol), carnitina y nistatina.

65

Agentes antiinflamatorios

Como se ha señalado anteriormente, en algunos casos, una formulación comprende, además de un PUFA y al menos una isoforma de vitamina E, un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes antiinflamatorios esteroideos, y agentes antiinflamatorios no esteroideos. Los agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados incluyen, pero no se limitan a hidrocortisona, hidroxitriamcinolona, alfa-metil dexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionato de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fludrenolona, acetónida de fluclorolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluosinolona, fluocinolona, butiléster de flucortina, flucortolona, acetato de fluprednido (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, conisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, acetónido de fluradrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafide, betametasona, y sus ésteres en equilibrio, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clocortelona, clescinolona, diclorisona, difluprednato, fluclorolona, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona, y mezcla de dos o más de los anteriores.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 1) los oxicam, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, y sudoxicam; 2) los salicilatos, tales como aspirina, disalcid, benorilato, trilisato, safaprin, solprin, diflunisal, y fendosal; 3) derivados del ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindac, acematacin, fentiazac, zomepiract, cidanac, oxepinac, y felfinac; 4) los fenamatos, tales como ácido mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico, y tolfenámico; 5) derivados del ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozin, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno, y tiaprofénico; y 6) los pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona, y trimetazona, también se pueden emplear mezclas de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos, así como las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos agentes.

Antioxidantes

Como se ha señalado anteriormente, en algunos casos, una formulación comprende, además de un PUFA y al menos una isoforma de vitamina E, un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, NXY-059 (Disulfenton sódico); antioxidantes fenólicos que rompen la cadena (tales como la Vitamina E y el hidroxitolueno butilado [BHT]); nitronas sustituidas con fenilo; nitronas sustituidas con azuleno; α -fenil-N-*tert*-butil nitrona; estilbazulenil nitrona (STAZN; Becker et al. (2002) J. Am. Chem. Soc. 124:4678); un agente de trampa de espín tal como por ejemplo, N-t-butil-a-fenilnitrona, 3,5-dibromo-4-nitrosobenzene sulfonic acid, 5,5-dimetil-1-pirrolina N-óxido, 2-metil-2-nitrosopropano, ácido nitrosodisulfónico, a-(4-piridil-1-óxido)-N-t-butilnitrona, 3,3,5,5-tetrametilpirrolina N-óxido, 2,4,6-tri-t-butilnitrosobenzene, PTIYO (4-fenil-2,2,5,5-tetrametil imidazolin-1-iloxi-5-óxido), tempol (4-hidroxi 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil); y similares. Un antioxidante puede ser un antioxidante nitrona (por ejemplo, STAZN), un antioxidante polifenol, un antioxidante polifenol, un antioxidante falvonol (por ejemplo, baicalein), o un antioxidante fenilpropanoide (por ejemplo, ácido clorogénico, fisetina, etc.). También es adecuado un antioxidante como se describe en la Publicación de Patente de EE. UU. N.º 2007/0275932.

Componentes adicionales

Una formulación puede incluir uno o más componentes adicionales distintos de los enumerados anteriormente. Dichos componentes adicionales pueden incluir, por ejemplo, componentes farmacéuticamente aceptables tales como lactosa, glucosa, sacarosa, almidón de maíz, almidón de patata, ésteres de celulosa tales como acetato de celulosa, etil celulosa, estearato magnésico, silicato cálcico, sílice precipitado, talco, ácidos grasos tales como el ácido esteárico, celulosa cristalina, cera de caranauba y similares. Se pueden utilizar diluyentes y otros aditivos tales como uno o más agentes aglutinantes, de carga, de soporte, agentes espesantes, agentes mejorantes del sabor, agentes colorantes, conservantes, estabilizantes, reguladores, emulsionantes, agentes de flujo, absorbentes farmacéuticamente aceptables, y similares o mezclas de los mismos, dependiendo de la forma de la composición que se emplee.

Componentes de calidad alimentaria

En algunos casos, una formulación incluye adicionalmente uno o más componentes de calidad alimentaria. Los componentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, mono- y disacáridos; carbohidratos; proteínas; aminoácidos; ácidos grasos; lípidos; estabilizantes; conservantes; agentes saborizantes; agentes colorantes; edulcorantes; antioxidantes; quelantes y vehículos; agentes de textura; ajustadores del pH; emulsionantes; estabilizantes; componentes de soja y a base de soja; sólidos a base de leche; fibras comestibles; y similares. El componente alimentario se puede aislar de una fuente natural o se puede sintetizar. Todos los componentes son componentes de calidad alimentaria aptos para el consumo humano.

Ejemplos de monosacáridos adecuados incluyen el sorbitol, manitol, eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa,

ribulosa, glucosa, galactosa, manosa, fructosa, y sorbosa. Ejemplos no limitantes de disacáridos adecuados incluyen sacarosa, maltosa, lactitol, maltitol, maltulosa, y lactosa.

5 Los carbohidratos adecuados incluyen oligosacáridos, polisacáridos, y/o derivados de carbohidratos. Como se utiliza en el presente documento, el término "oligosacárido" se refiere a una molécula lineal digestible que tiene de 3 a 9 unidades de monosacárido, en el que las unidades están conectadas covalentemente mediante enlaces glicosídicos. Como se utiliza en el presente documento, el término "polisacárido" se refiere a una macromolécula digestible (es decir capaz de metabolizarse en el cuerpo humano) que tiene más de 9 unidades de monosacárido, en el que las unidades están conectadas covalentemente mediante enlaces glicosídicos. Los polisacáridos puede ser cadenas lineales o ramificadas. Los derivados de carbohidrato, tales como el alcohol polihídrico (por ejemplo, el glicerol), también se pueden utilizar como un carbohidrato complejo en el presente documento. Como se utiliza en el presente documento, el término "digestible" en el contexto de los carbohidratos se refiere a que son capaces de metabolizarse por las enzimas producidas por el cuerpo humano. Ejemplos de carbohidratos no digestibles son los almidones resistentes (por ejemplo, almidones de maíz crudo) y amilosas retrogradadas (por ejemplo, almidones de maíz altos en amilosa). Ejemplos no limitantes de carbohidratos adecuados incluyen, rafinosas, estaquiosas, maltotriosas, maltotetraosas, glicógenos, amilosas, amilopectinas, polidextrosas, y maltodextrinas.

20 Los almidones adecuados incluyen los almidones naturales, por ejemplo, almidones derivados de una fuente natural, tal como los que se obtienen de distintas especies vegetales. Ejemplos de fuentes vegetales de almidón incluyen, pero no se limitan a, maíz, maíz ceroso, trigo, tapioca, patata, guisante y otras fuentes conocidas en la técnica. Los almidones adecuados incluyen almidones modificados. Los almidones modificados se conocen en la técnica y la expresión se refiere en general al almidón que se ha alterado física o químicamente para mejorar sus características funcionales. Los almidones modificados adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones pregelatinizados, almidones de baja viscosidad (tales como las dextrinas, almidones modificados ácidos, almidones oxidados y almidones modificados enzimáticamente), almidones derivatizados, almidones estabilizados (tales como los ésteres de almidón y éteres de almidón), almidones reticulados, azúcares de almidón (tales como el jarabe de glucosa, dextrosa e isoglucosa) y almidones que se han sometido a una combinación de tratamientos (tales como la reticulación y gelatinización) y mezclas de los mismos.

30 En algunos casos, una formulación que comprende uno o más componentes de calidad alimentaria está libre de gluten. En algunos casos, una formulación que comprende uno o más componentes de calidad alimentaria está libre de caseína. En algunos casos, una formulación que comprende uno o más componentes de calidad alimentaria está libre de gluten y libre de caseína. "Libre de gluten" significa que la formulación objeto no contiene sustancialmente gluten; o, si la formulación contiene gluten, el gluten está en una cantidad que no induce una reacción adversa en un individuo que es sensible al gluten (por ejemplo, alérgico al gluten) o que es intolerante al gluten. De manera similar, "libre de caseína" significa que la formulación objeto no contiene sustancialmente caseína; o, si la formulación contiene caseína, el gluten está en una cantidad que no induce una reacción adversa en un individuo que es sensible a la caseína (por ejemplo, alérgico a la caseína) o que es intolerante a la caseína.

40 Las grasas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, triglicéridos que incluyen triglicéridos de cadena corta (C_2 - C_4) y de cadena larga (C_{16} - C_{22}).

45 Los agentes de textura adecuados (a los que también se hace referencia como fibras solubles) incluyen, pero no se limitan a, pectina (éster superior, éster inferior); carragenina, alginato (por ejemplo, ácido alginico, alginato sódico, alginato potásico, alginato cálcico); goma guar, goma de algarrobo; psyllium, goma de xantano, goma arábiga; fructooligosacáridos; inulina; agar, una goma de celulosa modificada; y mezclas funcionales de dos o más de los anteriores.

50 Las gomas de celulosa adecuadas incluyen, por ejemplo, metilcelulosa (MC), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), etil celulosa (EC), hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato de hidroxietilcelulosa, hidroxietil etilcelulosa y combinaciones de los mismos.

55 Los emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol (PMSG), estearoil lactilato de sodio (SSL), estearoil lactilato de calcio (CSL), monoglicéridos, diglicéridos, monodiglicéridos, ésteres de poliglicerol, ésteres de ácido láctico, polisorbato, ésteres de sacarosa, ésteres del ácido diacetil tartárico de monoglicéridos (DATEM), ésteres de ácido cítrico de monoglicéridos (CITREM) y combinaciones de los mismos. Emulsionantes adicionales adecuados incluyen DIMODAN, incluyendo el DIMODAN™ B 727 y DIMODAN™ PV, GRINDSTED™ CITREM, GRINDSTED™ GA, GRINDSTED™ PS tales como GRINDSTED™ PS 100, GRINDSTED™ PS 200, GRINDSTED™ PS 300, GRINDSTED™ PS 400; RYLO™ (fabricado y distribuido por DANISCO CULTOR), incluyendo RYLO™ AC, RYLO™ CI, RYLO™ LA, RYLO™ MD, RYLO™ MG, RYLO™ PG, RYLO™ PR, RYLO™ SL, RYLO™ SO, RYLO™ TG; y combinaciones de los mismos.

65 Las fibras comestibles incluyen polisacáridos, oligosacáridos, lignina y sustancias vegetales asociadas. Las fibras comestibles adecuadas incluyen, pero no se limitan a, fibra de remolacha azucarera, fibra de manzana, fibra de guisante, fibra de trigo, fibra de avena, fibra de cebada, fibra de centeno, fibra de arroz, fibra de patata, fibra de

tomate, fibra polisacáridica no almidón de otras plantas, y combinaciones de los mismos.

5 Los agentes saborizantes adecuados incluyen los saborizantes naturales y sintéticos, "saborizantes marrones" (por ejemplo, a café o té); saborizantes lácteos; saborizantes a frutas, saborizantes de vainilla; esencias, extractos, oleorresinas; concentrados de zumos y bebidas; bloques de construcción de sabores (por ejemplo, delta lactonas, cetonas); y similares; y combinaciones de dichos sabores. Ejemplos de sabores botánicos incluyen, por ejemplo, té (por ejemplo, preferentemente té negro y verde), áloe vera, guaraná, ginseng, ginko, majuelo, hibiscus, escaramujo, camomila, menta, hinojo, jengibre, licor, semilla de loto, Schizandra, serenoa, zarzaparrilla, cártamo, hierba de San Juan, cúrcuma, cardamomo, nuez moscada, corteza de acacia, buchú, canela, hazmin, haw, crisantemo, castaña de agua, caña de azúcar, lichi, brotes de bambú, vainilla, café, y similares.

15 Los edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alitamo, dextrosa; fructosa; lactilol; polidextrosa; xilitol; xilosa; aspartamo; sacarina; ciclamatos; acesulfamo K, edulcorantes alquil ésteres inferiores de L-aspartil-L-fenilalanina, amidas de L-aspartil-D-alanina; amidas de L-aspartil-D-serina; edulcorantes de L-aspartil-hidroximetil alcanano amidas; edulcorantes de L-aspartil-1-idroxietil alcanano amidas; y similares.

Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tocoferoles (naturales, sintéticos); palmitato de ascorbilo; galatos; hidroxianisol butilado (BHA); hidroxitolueno butilado (BHT); tert-butil hidroquinona (TBHQ); y similares.

20 Los agentes colorantes incluyen, pero no se limitan a, colorantes FD&C (por ejemplo, amarillo nº 5, azul nº 2, rojo nº 40), lacas FD&C; riboflavina, β-caroteno, agentes colorantes naturales, incluyendo, por ejemplo, extractos de frutos, vegetales, y/o plantas tales como la uva, grosella negra, aronia, zanahoria, raíz de remolacha, calabaza roja, e hibiscus.

25 Los conservantes a modo de ejemplo incluyen sorbato, benzoato y conservantes polifosfatos.

30 Los emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, diglicéridos; monoglicéridos, ésteres del ácido acético de monoglicéridos; ésteres del ácido diacetiltartárico de mono- y diglicéridos; ésteres del ácido cítrico de mono- y diglicéridos; ésteres del ácido láctico de mono y diglicéridos; ácidos grasos; ésteres poliglicerol de ácidos grasos; ésteres de propilenglicol de ácidos grasos; monoestearatos de sorbitán; triestearatos de sorbitán; estearoil lactilatos de sodio; estearoil lactilatos de calcio; y similares.

35 Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen ácidos comestibles orgánicos, así como inorgánicos. Los ácidos pueden estar presentes en su forma sin disociar o, de manera alternativa, como sus respectivas sales, por ejemplo, sales fosfato hidrógeno de potasio o sodio, fosfato dihidrógeno de potasio o sodio. Los ácidos a modo de ejemplo son ácidos orgánicos comestibles que incluyen el ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido fosfórico, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido fosfórico y mezclas de los mismos.

40 **Formulaciones alimentarias**

Una formulación se puede preparar en una variedad de formas para el consumo de un individuo, y, como se ha indicado anteriormente, puede incluir uno o más componentes alimentarios. Las formulaciones alimentarias pueden estar en varias formas, incluyendo, polvos; l'quidos, geles; y formas sólidas tales como barras, comprimidos, cápsulas, caramelos, etc. Las formulaciones de interés incluyen alimentos para uso veterinario o humano, incluyendo barritas alimentarias (por ejemplo, barritas de cereales, barritas de desayuno, barritas energéticas, barritas nutricionales); bebidas, bebidas fortificadas, bebidas carbonatadas; suplementos bebibles (por ejemplo, polvos que se añaden a una bebida); polvos para mezclarse con la comida; comprimidos; comprimidos para chupar; caramelos; formulaciones tipo caramelos; por ejemplo, formulaciones en gel masticalbes, por ejemplo, caramelos de gel masticable en forma de animal; púdin; y similares. Las formulaciones alimentarias adecuadas también incluyen las descritas en la Patente de EE. UU. N.º 7.067.150.

55 Un producto alimentario puede tener un contenido de humedad final entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 100 %, desde aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 1 %, desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 5 %, desde aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 %, desde aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 %, desde aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 50 %, desde aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 80 %, o desde aproximadamente un 80 % a aproximadamente un 100 %.

60 **Envases**

También se describe un envase que comprende una formulación. En algunos casos, un envase comprende una única forma de dosificación de una formulación objeto. En otros casos, un envase objeto comprende múltiples formas de dosificación (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más) de una formulación objeto.

65 Como un ejemplo no limitante, un producto alimentario se puede envasar de manera que múltiples dosis estén contenidas en un único envase, opcionalmente, en el que las formas de dosificación individuales están separadas en

compartimentos individuales en un único envase. Las formas de dosificación pueden estar en varias formas, por ejemplo, comprimidos o comprimidos para chupar que sean palatables (por ejemplo, saborizados de formas que sean palatables tales como con saborizantes de frutas, azúcares, y similares, como se ha expuesto anteriormente).

5 Las formas de dosificación unitaria incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, caramelos, barras, una unidad de polvo (por ejemplo, 1 cucharada de un polvo; una unidad de líquido (por ejemplo, 1 cucharada de un líquido), etc.

10 Un envase en algunos casos incluirá adicionalmente instrucciones de uso, incluyendo, por ejemplo, las cantidades de dosificación y frecuencias de dosificación. Las instrucciones en algunos casos se imprimen directamente en el envase. En otros casos, las instrucciones se proporcionan en un material impreso como un prospecto. Las instrucciones se pueden proporcionar en otros medios, por ejemplo, electrónicamente en una forma digital o análoga, por ejemplo, en un casete de audio, una cinta de audio, un disco compacto, un disco digital versátil, y similares.

15 **Formulaciones a modo de ejemplo**

A continuación, están las formulaciones a modo de ejemplo. Como se ha señalado anteriormente, además de los componentes anumerados específicamente posteriormente, una formulación puede incluir uno o más principios activos y/o inactivos, componentes de calidad alimentaria, etc. En las formulaciones a modo de ejemplo posteriores, las cantidades se dan por dosis unitaria.

Formulación a modo de ejemplo 1

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
α -tocoferol	500 mg
γ -tocoferol	200 mg

25 Formulación a modo de ejemplo 2

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
α -tocoferol	1500 mg
γ -tocoferol	600 mg

30 En algunos casos la cantidad de α -tocoferol en la formulación a modo de ejemplo 1 se aumenta a desde 1000 mg a 3000 mg. En algunos casos, la cantidad de γ -tocoferol en la formulación a modo de ejemplo 1 se aumenta a desde 500 mg a 1000 mg.

En algunos casos la cantidad de α -tocoferol en la formulación a modo de ejemplo 2 se aumenta a desde 1000 mg a 3000 mg. En algunos casos, la cantidad de γ -tocoferol en la formulación a modo de ejemplo 2 se aumenta a desde 500 mg a 1000 mg.

35 En algunos casos, una formulación objeto incluirá ácido α -lipoico y/o carnitina.

Formulación a modo de ejemplo 3

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
α -tocoferol	500 mg
γ -tocoferol	200 mg
ácido α -lipoico	100 mg

40

Formulación a modo de ejemplo 4

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg
ácido α-lipoico	600 mg

Formulación a modo de ejemplo 5

5

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	165 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg
Carnitina	200 mg

Formulación a modo de ejemplo 6

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg
Carnitina	3000 mg

10 En algunos casos la cantidad de α-tocoferol en una cualquiera de las formulaciones a modo de ejemplo 3-6 se aumenta de desde 1000 mg a 3000 mg. En algunos casos, la cantidad de γ-tocoferol en una cualquiera de las formulaciones a modo de ejemplo 3-6 se aumenta a desde 500 mg a 1000 mg.

En algunos casos, una formulación incluirá un ácido graso omega-6.

15

Formulación a modo de ejemplo 7

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg

Formulación a modo de ejemplo 8

20

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg

(continuación)

Componente	Cantidad
GLA	70 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg

En algunos casos, una formulación incluirá un ácido graso omega-9. Formulación a modo de ejemplo 9

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg

5 Formulación a modo de ejemplo 10

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg

10 Formulación a modo de ejemplo 11

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg
ácido α-lipoico	100 mg

Formulación a modo de ejemplo 12

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	1500 mg

(continuación)

Componente	Cantidad
γ-tocoferol	600 mg
ácido α-lipoico	600 mg

Formulación a modo de ejemplo 13

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg
ácido α-lipoico	100 mg
Carnitina	200 mg

5

Formulación a modo de ejemplo 14

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg
ácido α-lipoico	600 mg
Carnitina	3000 mg

Formulación a modo de ejemplo 15

10

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	200 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg
ácido α-lipoico	100 mg
Carnitina	1000 mg

Formulación a modo de ejemplo 16

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg
ácido α-lipoico	200 mg
Carnitina	3000 mg

5 En algunos casos, la formulación incluye uno o más de entre vitamina C, fosfocolina, zinc, y vitamina K. Por ejemplo, las formulaciones a modo de ejemplo incluyen lo siguiente.

Formulación a modo de ejemplo 17

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg
ácido α-lipoico	100 mg
Carnitina	1000 mg
Vitamina C	250 mg

10

Formulación a modo de ejemplo 18

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg
ácido α-lipoico	600 mg
Carnitina	3000 mg
Vitamina C	500 mg

Formulación a modo de ejemplo 19

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α -tocoferol	500 mg
γ -tocoferol	200 mg
ácido α -lipoico	100 mg
Carnitina	200 mg
Vitamina C	250 mg
Fosfocolina	1 g

Formulación a modo de ejemplo 20

5

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α -tocoferol	1500 mg
γ -tocoferol	600 mg
ácido α -lipoico	600 mg
Carnitina	3000 mg
Vitamina C	500 mg
Fosfocolina	3 g

Formulación a modo de ejemplo 21

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α -tocoferol	500 mg
γ -tocoferol	200 mg
ácido α -lipoico	100 mg
Carnitina	200 mg
Vitamina C	250 mg
Fosfocolina	1 g
Zinc	15 mg

Formulación a modo de ejemplo 22

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg
ácido α-lipoico	600 mg
Carnitina	3000 mg
Vitamina C	500 mg
Fosfocolina	3 g
Zinc	30 mg

Formulación a modo de ejemplo 23

5

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg
ácido α-lipoico	100 mg
Carnitina	200 mg
Vitamina C	250 mg
Fosfocolina	1 g
Zinc	15 mg
Vitamina K	5 µg

Formulación a modo de ejemplo 24

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	250 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	600 mg
ácido α-lipoico	600 mg
Carnitina	3000 mg
Vitamina C	500 mg

(continuación)

Componente	Cantidad
Fosfocolina	3 g
Zinc	30 mg
Vitamina K (K1+K2)	10 mg

Formulación a modo de ejemplo 25

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	200 mg
α-tocoferol	500 mg
γ-tocoferol	200 mg
ácido α-lipoico	100 mg
Carnitina	500 mg
Vitamina C	100 mg
Fosfocolina	1 g
Zinc	5 mg
Vitamina K1	3 mg
Vitamina K2	350 µg

5

Formulación a modo de ejemplo 26

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	200 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	500 mg
ácido α-lipoico	200 mg
Carnitina	2000 mg
Vitamina C	500 mg
Fosfocolina	3 g
Zinc	15 mg
Vitamina K1	10 mg
Vitamina K2	1 mg

Formulación a modo de ejemplo 27

Componente	Cantidad
EPA	700 mg
DHA	250 mg
GLA	70 mg
Ácido oleico	200 mg
α-tocoferol	1500 mg
γ-tocoferol	500 mg
ácido α-lipoico	200 mg
Carnitina	2000 mg
Vitamina C	500 mg
Fosfocolina	3 g
Zinc	15 mg
Vitamina K ₁	10 mg
Vitamina K ₂	1 mg
Arginina	3000 mg
Coenzima Q	200 mg
Selenio	50 mg
Vitamina A	3000 IU
Tiamina (B1)	7,5 mg
Riboflavina (B2)	7,5 mg
Vitamina B6	200 mg
Vitamina B12	1 mg
Vitamina D	400 IU
Calcio	100 mg elemental
Magnesio	200 mg
Biotina (B7)	50 µg
Ácido fólico	400 µg
Ácido pantoténico	10 mg
tetrahidrobiopterina	50 mg
Niacina	15 mg

- 5 Una formulación se puede presentar como una forma de dosificación única, o dividida en dos o más formas de dosificación. Una formulación puede comprender una dosis unitaria; dos dosis unitarias; o más de tres dosis unitarias. Por ejemplo, cualquiera de las formulaciones 1-27 se pueden dividir en dos o más cápsulas, dos o más comprimidos, dos o más barras, dos o más unidades de un polvo (por ejemplo, dos o más gramos de un polvo, dos o más cucharadas de un polvo, etc.), dos o más unidades de líquido (por ejemplo, dos o más unidades de 1 ml de un líquido, dos o más unidades de 5 ml de un líquido, etc.), dos o más unidades de gel masticable, o dos o más unidades de otra forma de dosificación.
- 10 De manera alternativa, una formulación objeto puede ser una formulación líquida, que se puede formular en una dosis única (por ejemplo, 1-15 ml) o se formula de manera que se administre en dos o más dosis, en las que cada dosis es de 1-10 ml). Por ejemplo, las formulaciones a modo de ejemplo 1-27 proporcionan dosis unitarias de distintos componentes, que se pueden administrar a un individuo en una, dos, tres, cuatro, o más, dosis, con dosis que pueden estar en distintas formas de dosificación, por ejemplo, comprimidos,
- 15 cápsulas, líquidos, polvos, productos alimentarios, etc.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La presente invención proporciona el uso de una formulación descrita en el presente documento en métodos de tratamiento de distintos trastornos, que implican la administración a un individuo que lo necesite de una cantidad eficaz de una formulación objeto como se define en las reivindicaciones. Un método objeto es útil en el tratamiento de distintos trastornos, incluyendo, pero no limitados a, apraxia, dispraxia, autismo, trastornos del espectro del autismo, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, dislexia, depresión, disfunción de integración sensorial; trastornos del sistema inmunitario tales como enfermedad celíaca, celiaquía, sensibilidad al gluten, síndrome de malabsorción, asma, alergia alimentaria, síndrome de intestino con fugas, y eccema; enfermedades cardiovasculares; diabetes; afecciones inflamatorias tales como la artritis reumatoide.

Una formulación objeto se administra en algunas realizaciones a un individuo con apraxia, para tratar la apraxia. En estas realizaciones, una cantidad eficaz de una formulación objeto es una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis, es eficaz para proporcionar en uno o más de una valoración de movimiento oral, una valoración fonémica/silábica simple, una valoración fonémica/silábica compleja, y una valoración de longitud y complejidad espontánea, por ejemplo, en el Ensayo de Praxis de Kaufman. Por ejemplo, una cantidad eficaz de una formulación objeto es una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis es eficaz para proporcionar un aumento en la valoración percentil de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 10 percentil, desde aproximadamente 10 a aproximadamente 20 percentil, desde aproximadamente 20 a aproximadamente 40 percentil, desde aproximadamente 40 a aproximadamente 60 percentil, desde aproximadamente 60 a aproximadamente 70 percentil, o desde aproximadamente 70 a aproximadamente 90 percentil, uno o más de una valoración de movimiento oral, una valoración fonémica/silábica simple, una valoración fonémica/silábica compleja, y una valoración de longitud y complejidad espontánea, por ejemplo, en el Ensayo de Praxis de Kaufman. Se puede determinar si una formulación objeto es eficaz en el tratamiento de un trastorno tal como la apraxia utilizando ensayos bien establecidos tales como el Ensayo de Praxis de Kaufman.

Una formulación objeto se administra en algunos casos a un individuo con un trastorno del sistema inmunitario, para tratar el trastorno del sistema inmunitario. En estos casos, una cantidad eficaz de una formulación objeto es una cantidad, que cuando se administra en una o más dosis, es eficaz para proporcionar una reducción de uno o más síntomas de un trastorno del sistema inmunitario. Por ejemplo, cuando el trastorno del sistema inmunitario es un trastorno alérgico, una cantidad eficaz de una formulación es una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis, es eficaz para proporcionar una reducción en un factor circulante que es un indicador de un trastorno alérgico de desde aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 20 %, desde aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 25 %, desde aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 30 %, desde aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 40 %, desde aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 50 %, desde aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 60 %, desde aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 70 %, o desde aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 80 %, o más, del nivel del factor circulante presente a continuación de la exposición a un alérgeno estimulante de alergia. Los factores circulantes que son indicadores de un trastorno alérgico incluyen, por ejemplo, IgE específica de alérgeno; biomarcadores inflamatorios, proteína C reactiva; citocinas que son indicativas de una respuesta inmunitaria Th2; y similares. En otro ejemplo, cuando el trastorno del sistema inmunitario es un trastorno alérgico, una cantidad eficaz de una formulación objeto es una cantidad que, cuando se administra en una o más dosis, es eficaz para proporcionar uno o más de; i) una mejora clínica en uno o más de entre estornudo, resuello, goteo nasal, y otros síntomas de la reacción alérgica; ii) disminución del número de visitas al médico para el tratamiento del trastorno alérgico, y iii) disminución del uso de medicamentos para tratar los síntomas del trastorno alérgico. Se puede determinar si una formulación es eficaz en el tratamiento de un trastorno del sistema inmunitario tal como un trastorno alérgico utilizando cualquier ensayo bien establecido, por ejemplo, inmunoensayos para la medición de los niveles de IgE (por ejemplo, niveles de IgE específicos del alérgeno), y similares.

De acuerdo con la invención, se administra una formulación por vía oral, a un individuo para tratar la apraxia o un trastorno en el espectro del autismo en cualquier frecuencia considerada apropiada para tratar la afección o trastorno. Por ejemplo, una formulación objeto se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, día sí y día no, tres veces por semana, dos veces por semana, una vez a la semana, o con menos frecuencia. En algunas realizaciones, una formulación objeto se administra diariamente. En algunas realizaciones, una formulación objeto se administra día sí día no. Por ejemplo, una dosis unitaria de una formulación objeto se puede administrar una vez, dos veces o tres veces al día.

Una formulación objeto se puede administrar a cualquier frecuencia como se ha expuesto anteriormente, durante cualquier periodo de tiempo, según sea necesario para tratar la afección o trastorno. Por lo tanto, se puede administrar durante un periodo de tiempo de desde aproximadamente una semana a aproximadamente un mes, desde aproximadamente un mes a aproximadamente tres meses, desde aproximadamente tres meses a aproximadamente 6 meses, desde aproximadamente 6 meses a aproximadamente un año, desde aproximadamente un año a aproximadamente tres años, desde aproximadamente tres años a aproximadamente seis años, desde aproximadamente seis años a aproximadamente 10 años, o más de 10 años.

Las dosificaciones de PUFA y vitamina E, así como las dosificaciones de componentes adicionales tales como

carnitina y ácido α -lipoico, puede variar de acuerdo con distintos factores, incluyendo, por ejemplo, la edad del individuo, el peso del individuo, la construcción genética del individuo, y la gravedad de los síntomas que presente el individuo al que se administre la formulación objeto. A continuación, se exponen las directrices generales.

5 Cuando una formulación incluye ácidos grasos omega-3, la dosificación de los ácidos grasos omega-3 varían de desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 5000 mg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, desde aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, desde aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, desde aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 700 mg/día, desde aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 900 mg/día, desde aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 1000 mg/día a aproximadamente 1100 mg/día, desde aproximadamente 1100 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día, desde aproximadamente 1200 mg/día a aproximadamente 1300 mg/día, desde aproximadamente 1300 mg/día a aproximadamente 1400 mg/día, desde aproximadamente 1400 mg/día a aproximadamente 1500 mg/día, desde aproximadamente 1500 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día, desde aproximadamente 2000 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día, desde aproximadamente 3000 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, o desde aproximadamente 4000 mg/día a aproximadamente 5000 mg/día, donde las cantidades dadas son por ácidos grasos omega-3 individuales o por el total de ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, cuando están presentes más de un ácido graso omega-3).

Por ejemplo, en algunos casos, una formulación comprende los ácidos grasos omega-3 EPA y DHA. En algunos casos, la dosificación para EPA variará desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, desde aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 700 mg/día, desde aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 900 mg/día, o desde aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día; y la dosificación de DHA variará desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, desde aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, desde aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, desde aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, desde aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, desde aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, desde aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 700 mg/día, desde aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 900 mg/día, o desde aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

La dosificación de α -tocoferol varía 10 mg/kg/día a aproximadamente 200 mg/kg/día, e.g., desde aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, desde aproximadamente 25 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, desde aproximadamente 50 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, desde aproximadamente 75 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, desde aproximadamente 100 mg/kg/día a aproximadamente 125 mg/kg/día, desde aproximadamente 125 mg/kg/día a aproximadamente 150 mg/kg/día, desde aproximadamente 150 mg/kg/día a aproximadamente 175 mg/kg/día, o desde aproximadamente 175 mg/kg/día a aproximadamente 200 mg/kg/día; y la dosificación de γ -tocoferol varía desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, e.g., desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, desde aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, desde aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, desde aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 700 mg/día, desde aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 900 mg/día, o desde aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

La dosificación de otras formas de vitamina E (por ejemplo, β -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, δ -tocotrienol, y γ -tocotrienol), si están presentes en una formulación, pueden variar desde aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, desde aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 25 mg/día, desde aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, desde aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, desde aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 125 mg/día, desde aproximadamente 125 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, desde aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 175 mg/día, desde aproximadamente 175 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, desde aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 750 mg/día, o desde aproximadamente 750 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, donde las dosificaciones que se dan son para isoformas individuales de vitamina E.

65 Cuando una dosificación comprende uno o más ácidos grasos omega-6, la dosificación del ácido graso omega-6 puede variar desde aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, por ejemplo, desde

aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, desde aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, desde aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, desde aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, desde aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, desde aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, desde aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, desde aproximadamente 450 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, desde aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 700 mg/día, desde aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 900 mg/día, o desde aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

Cuando una formulación comprende uno o más ácidos grasos omega-9, la dosificación del ácido graso omega-9 puede variar desde aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, desde aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, desde aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, desde aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, desde aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, desde aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, desde aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, o desde aproximadamente 450 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.

Cuando una formulación comprende ácido α -lipoico, la dosificación de ácido α -lipoico puede variar desde aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, desde aproximadamente 20 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, desde aproximadamente 25 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, desde aproximadamente 30 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, o desde aproximadamente 40 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día; o puede variar desde aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 75 mg/día, desde aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, desde aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, desde aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, desde aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, desde aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, desde aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, desde aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, desde aproximadamente 450 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, desde aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 700 mg/día, desde aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 900 mg/día, o desde aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día.

Cuando una formulación comprende carnitina, la dosificación de carnitina puede variar desde aproximadamente 20 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 20 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, desde aproximadamente 25 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, desde aproximadamente 30 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, desde aproximadamente 35 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, desde aproximadamente 40 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, desde aproximadamente 50 mg/kg/día a aproximadamente 60 mg/kg/día, desde aproximadamente 60 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día; o puede variar desde aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día, por ejemplo, desde aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 200 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, desde aproximadamente 250 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, desde aproximadamente 300 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, desde aproximadamente 350 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, desde aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, desde aproximadamente 450 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, desde aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 600 mg/día, desde aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 700 mg/día, desde aproximadamente 700 mg/día a aproximadamente 800 mg/día, desde aproximadamente 800 mg/día a aproximadamente 900 mg/día, desde aproximadamente 900 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día, desde aproximadamente 1000 mg/día a aproximadamente 1250 mg/día, desde aproximadamente 1250 mg/día a aproximadamente 1500 mg/día, desde aproximadamente 1500 mg/día a aproximadamente 1750 mg/día, desde aproximadamente 1750 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día, desde aproximadamente 2000 mg/día a aproximadamente 2250 mg/día, desde aproximadamente 2250 mg/día a aproximadamente 2500 mg/día, desde aproximadamente 2500 mg/día a aproximadamente 2750 mg/día, o desde aproximadamente 2750 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día.

60 SUJETOS ADECUADOS PARA EL TRATAMIENTO

De acuerdo con la invención, la formulación se utiliza para tratar la apraxia y un trastorno del espectro del autismo. Otras afecciones incluyen dispraxia, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, dislexia, o depresión, disfunción de integración sensorial; o un trastorno del sistema inmunitario tal como enfermedad celíaca, celiacía, sensibilidad al gluten, síndrome de malabsorción, asma, alergia alimentaria, síndrome de intestino con fugas, y eccema; una enfermedad cardiovascular; diabetes; o una afección inflamatoria tal como la artritis reumatoide. Los sujetos

adecuados para el tratamiento con un método objeto también incluyen los individuos que se han tratado previamente (con un método de tratamiento distintos del método sujeto) para un trastorno tal como los enumerados anteriormente, pero para quien ha fallado el tratamiento (por ejemplo, ha fallado la respuesta al tratamiento), que ha recaído, o para que el método de tratamiento estaba contraindicado (por ejemplo, debido a una reacción adversa, etc.).

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano subadulto, por ejemplo, un bebé (por ejemplo, desde aproximadamente 1 mes de edad a aproximadamente 12 meses de edad); un niño que anda (por ejemplo, desde aproximadamente 12 meses de edad a aproximadamente 3 años de edad); un niño de edad preescolar (por ejemplo, desde aproximadamente 3 años de edad a aproximadamente 5 años de edad); un niño desde aproximadamente 5 años de edad hasta aproximadamente 9 años de edad; un preadolescente desde aproximadamente 9 años de edad hasta aproximadamente 12 años de edad; o un adolescente (por ejemplo, desde aproximadamente 13 años de edad hasta aproximadamente 19 años de edad). En otras realizaciones, el individuo es un ser humano adulto, por ejemplo, un ser humano de al menos 18-20 años de edad.

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano subadulto que se ha diagnosticado de apraxia. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano subadulto que se ha diagnosticado de un trastorno del espectro del autismo.

En algunas realizaciones, el individuo presenta sensibilidad al gluten. En algunas realizaciones, el individuo tiene un alelo de antígeno de leucocito humano (HLA) que se asocia con sensibilidad al gluten. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el individuo tiene un alelo HLA DQ1. En algunas realizaciones, el individuo tiene niveles elevados de anticuerpos anti-gliadina.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen de manera que proporcionen a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo hacer y utilizar la presente invención, y no pretende limitar el alcance que los inventores consideran como su invención ni tiene la intención ni estos intentan que represente que los experimentos posteriores son los únicos experimentos que se llevaron a cabo. Se han hecho esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se debería contar con algunos errores experimentales y desviaciones. A menos de que se indique otra cosa, las partes son partes por peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura es en grados Celsius, y la presión es o está cerca de la atmosférica. Se pueden utilizar las abreviaturas convencionales, por ejemplo, pb, pares de bases, kb, kilobases; pl, picolitros; s o seg, segundos; min, minutos; h, horas, aa, aminoácidos; kb kilobases, pb, pares de bases; nt, nucleótidos; i.m., intramuscular; i.p., intraperitoneal; s.c., subcutánea; y similares.

Ejemplo 1: Caso de estudio Paciente A

Un chico con un diagnóstico de asma, reflujo gastro-esofágico, múltiples alergias alimentarias, sensibilidad al gluten (con una dieta libre de gluten/caseína desde la infancia), y apraxia/dispraxia global (grave trastorno de habla expresiva, y trastorno de coordinación del desarrollo - "síndrome del niño torpe"), hipotonía, debilidad del lado derecho, y disfunción de integración sensorial (mala propiocepción, sensación vestibular anormal, y falta de sensación dolorosa apropiada), esteatorrea crónica, remitido para una evaluación de intervención precoz y tratamiento a los 17 meses, respondía lentamente a la terapia del habla individual convencional, pero aprendió a comunicarse rápidamente mediante el lenguaje de signos. A los 23 meses, no tenía comunicación verbal, con un nivel expresivo de <9 meses, frecuentemente se atragantaba después de llenarse la boca, se caía 10-20 veces a la hora, a menudo caminaba apoyándose en las paredes y mesas, tenía un tono muy bajo en las extremidades superiores, disminución de los reflejos tendinosos profundos, defensa táctil y no tenía sensación dolorosa en las extremidades. Se le puso una terapia de ácidos grasos 3/6/9 a los 24 meses de edad. El niño se mantuvo no verbal a pesar de varios meses de terapia individual de habla, sin embargo, demostró un progreso/mejora excelente a los días de inicio con el suplemento de PUFA en el bibeo, muecas, hacer burbujas, formación de nuevas palabras, y mejora en la coordinación/cayéndose menos. Después de 1 mes de suplemento con PUFA, experimentó una regresión inmediata en 48-72 horas (pérdida de capacidad de habla y coordinación) cuando se detuvo el suplemento con aceite de pescado. Rápidamente recuperó estas capacidades cuando se reinstauraron los suplementos de PUFA y los superó con dosis mayores. Posteriormente demostró la resolución de todos los síntomas de neurodesarrollo después de la adición de vitamina E (alfa y gamma).

El suplemento de vitamina E (Vit E) se inició después de que la búsqueda en la bibliografía reveló que su deficiencia causa una constelación de síntomas neurológicos que reflejaban los de la apraxia del habla: problemas articulares, mala coordinación, tono bajo, y pérdida de la propiocepción, vestibular y sensación dolorosa. Sin embargo, esta conexión no se había hecho previamente. A los 6 meses de suplementos con vitamina E + PUFA, este niño que una vez era gravemente apráxico/dispráxico de 36 meses se presentaba clínicamente como un niño normal a los 3 años de edad. La mejora en la producción de habla/inteligibilidad y longitud de frases, así como una mejora en la coordinación se produjo rápidamente. Además, también se produjo una normalización del tono y el procesamiento sensorial, incluyendo un nuevo procesamiento de la sensación dolorosa en sus extremidades, que estaba

previamente ausente. Los síntomas residuales de apraxia solo se observaban en el habla y evaluaciones OT, y clínicamente al intentar frases más largas y tareas que necesitaban una planificación motora compleja.

5 Con la dosis de vit E se aumentó durante varias semanas y ahora estaba en el intervalo recomendado para complicaciones neurológicas de deficiencia de vit E (100 - 200 mg/kg/día de alfa-d-tocoferol). Sokol et al. Gastroenterology 1993;104(6):1727-35. Los niveles de plasma del alfa-d-tocoferol antes de la suplementación se encontraban en el intervalo normal (12,9 ng/l) y no cambió a pesar de la suplementación de altas dosis. Actualmente con un total de 3000 UI alfa y 600 UI gamma tocoferol al día, dividida en 3 dosis, tiene un 90-100 % de inteligibilidad y ha experimentado una resolución completa del habla, coordinación y anomalías sensoriales. Toda la terapia del habla y ocupacional se ha descartado debido a su mejora impresionante y rápida dentro de los 5 meses desde el inicio de la terapia, en cuyo momento los evaluadores pensaron que no era necesario continuar.

15 Dado que la inflamación intestinal puede producir malabsorción de nutrientes clave como la vitamina E, una conexión con alergia alimentaria y puede existir enfermedad de sensibilidad al gluten/celiaca. Un estudio metabólico revelaba una deficiencia moderada/grave de carnitina, una afección tratable que tendrá un impacto en el metabolismo de ácidos grasos que se describe comúnmente en niños con trastornos del espectro autista. Una deficiencia secundaria de carnitina se puede producir en síndromes de malabsorción como la enfermedad celíaca. Es posible que la sensibilidad al gluten coloque a los niños en un riesgo mayor de dichas secuelas neurológicas debido a la malabsorción. El ensayo de HLA reveló que el gen HLA sensible al gluten (DQB1*0503), de muestra que se asocia con la ataxia por gluten y otras complicaciones neurológicas de la enfermedad celíaca. Se inició la suplementación con carnitina aproximadamente 6 semanas después del inicio de la suplementación con vit E y ya se había producido una mejora significativa del tono, fuerza y coordinación. Es difícil evaluar la contribución adicional de la suplementación de carnitina respecto a la mejoría total. Sin embargo, dadas las mejoras adicionales en el habla y coordinación con las dosis mayores de vit E, se piensa que la contribución más significativa viene de la vit E.

25 Además de la malabsorción, el aumento de consumo de antioxidantes debido al estrés oxidativo (Traber (2006) Br J Nutr 96 Suppl 1:S34-7; Bruno (2006) Pathophysiology 13(3):143-9; Brigelius-Flohe y Traber (1999) Faseb J 13(10):1145-55; Traber (1997) Eur J Clin Invest 27(10):822-4; Traber (1999) Vitamin E. En: Shiels ME, Olson JA, al. E, editores. Modern Nutrition in Health and Disease. 9ª ed. Baltimore: Williams y Wilkins; p. 347-62) también podía contribuir al aumento potencial de la utilización de la vit E y la falta de un cambio en los niveles plasmáticos de alfa tocoferol a pesar de la suplementación de altas dosis en este niño. Las anomalías del transporte de alfa tocoferol en el cerebro y el sistema nervioso es otro mecanismo que podría contribuir a las complicaciones neurológicas a pesar de los niveles aparentemente adecuados en el plasma. Las anomalías genéticas del transporte proteico de alfa tocoferol se ha descrito y se asocia con complicaciones neurológicas. Sokol R. Vitamin E deficiency and neurological disorders. En: Pacher L, Fuchs J, editores. Vitamin E in Health and Disease. New York: Marel Dekker; 1993. p. 815-49. Aunque el transporte proteico del tocoferol no se ha identificado aún en el cerebro, se asume que existe. Independientemente del mecanismo subyacente, la suplementación simple a dado lugar a la cura clínica en este niño. Sin embargo, la afección subyacente permanece, ya que los síntomas neurológicos recurren rápidamente incluso con un ligero descenso de la dosificación de suplementación de vit E.

40 El descubrimiento de una deficiencia de carnitina moderada a severa puede ser el resultado también de un trastorno mitocondrial leve. Posteriormente se han añadido antioxidantes adicionales a menudo parte de un coctel mitocondrial al régimen diario del paciente A, que incluía coenzima Q (100 mg/día), vitamina C (250 mg/día) y ácido alfa lipoico (300 mg/día) que da como resultado un aumento de la claridad del habla y una mejora en el nivel de energía/estamina en 1 semana de suplementación. Se cree que la polienilfosfatidilcolina (3 gramos/día) una molécula que se encuentra en la lecitina o huevo aumenta los niveles de colina en la sangre y el cerebro y soporta la síntesis de acetilcolina para la función neuronal y celular apropiada y proporciona la protección de la mucosa gástrica. Se ha publicado la disminución de la inflamación con su uso (Demirbilik et al, Intensive Care Med 2004, 30:1974-8), que puede ser beneficioso en trastornos que implican el aumento del estrés oxidativo. El paciente A experimentó una disminución de la esteatorrea a la semana de la suplementación, sugiriendo una mejoría de la absorción de grasas. Además, la Vitamina K (para evitar el efecto adverso del antagonismo de vitamina K por las altas dosis de vitamina E), se añadió también una combinación multivitamínica completa (con selenio, zinc y alto en complejo B y vitaminas liposolubles adicionales) al régimen diario. Aunque los efectos más drásticos sobre los síntomas de apraxia se producían con el uso de omega 3 + alfa y gamma tocoferol, la combinación de carnitina, antioxidantes adicionales y suplementos nutricionales daban lugar a la mejora global del habla, coordinación y procesamiento sensorial para el Paciente A que no se puede explicar por la intervención solo con intervención del habla y terapia ocupacional. El Paciente A ha alcanzado una cura clínica de apraxia global con las intervenciones anteriores. Sin embargo, durante una enfermedad reciente de gastroenteritis aguda que implicó 2 días de vómitos que impidieron la ingestión de los múltiples suplementos nutricionales de este régimen de apraxia, el Paciente A comenzó a perder claridad/inteligibilidad en el habla y de nuevo comenzó a presentar mala coordinación con caídas más frecuentes. Los suplementos resolvieron rápidamente la regresión en 2-3 días, una vez que los vómitos cesaron y se reintrodujeron los suplementos. También se han notado regresiones neurológicas drásticas con omega 3 caducado (oxidado/rancio), enfermedades víricas benignas estresantes y afecciones que desencadenen un aumento de la inflamación incluyendo exposiciones a alérgenos alimentarios conocidos en el paciente A (leche, gluten, levadura, mohos, hongos). Las alergias alimentarias específicas se han confirmado mediante ensayos de raspado y parches cutáneos, ensayo RAST y dieta de eliminación, trabajando estrechamente con el pediatra alergólogo. Se

notó una mejora posterior del habla, coordinación y comportamiento con el uso oral de prednisona o dexametasona para el tratamiento de reacciones alérgicas y las exacerbaciones de asma desencadenadas por la alergia alimentaria. Se notaron beneficios neurológicos adicionales cuando se utilizó nistatina como antifúngico para tratar la candidiasis oral (por el uso de esteroides inhalados para la terapia del asma). Se identificó posteriormente alergia a la levadura de panadería/cerveza, hongos y aspergillus. Los beneficios de los antifúngicos en el caso de este paciente podían ser el resultado de la disminución de exposición/carga de alérgenos en un niño con una alergia a levaduras.

Intervenciones: Terapia del habla y terapia ocupacional

A los 21 meses, se inició una terapia del habla (ST) individual 1:1 de 60 minutos una vez a la semana y otros 60 minutos a la semana se pasó trabajando en una intervención precoz con un especialista que venía a su casa. La ST se aumentó a 3 veces a la semana entre los 27-36 meses, y se comenzó una terapia ocupacional (OT) (1 hora) dos veces a la semana para la dispraxia global, hipotonía y debilidad del lado derecho. Se hizo una mejora estable, especialmente después de la adición del suplemento con PUFA. Sin embargo, el niño permaneció moderadamente apráxico/dispráxico.

El ensayo del habla de Kaufman (Tabla 1) se llevó a cabo por un patólogo del habla y el lenguaje cualificado a los 24 meses con valoraciones en el $\leq 3^{\text{er}}$ percentil en todas las áreas ensayadas, demostrando una apraxia del habla grave. Se repitió 1 año más tarde, aproximadamente 4 semanas después de iniciar la terapia con vit E. La inteligibilidad total basándose en una colección de 200 expresiones para un oyente familiar se calculó en el 60 % (anteriormente <25 %), <50 % para un extraño en contextos conocidos (anteriormente >10 %), <40 % para un extraño en contextos desconocidos (previamente <10 %). La longitud media de expresión se calculó en 3,2 palabras. Aunque se mantuvo un diagnóstico de apraxia moderada que se volvía más prominente con intentos de conversación más largos y más complejos, tuvo una drástica mejora a las 4 semanas del inicio de la suplementación con vit E. A los 36 meses de transición desde el centro regional, este niño aún se calificó para la terapia del habla (en grupo de 1 hora) a través del distrito escolar dos veces a la semana. Se planeó que la ST privada 1:1 (1 hora) continuara dos veces a la semana. La mejoría global extraordinaria continuó según se aumentaba la dosis de vit E. Más tarde el mismo año, ya no era aplicable el diagnóstico de apraxia. Era inteligible en un 90-100 % incluso para extraños, y se pensó que la ST y OT ya no eran necesarias, y se cancelaron los servicios basados en el distrito escolar. La repetición de los ensayos de Kaufman revelaba las valoraciones más altas alcanzadas en todos los campos. La estructura de las frases se calculó en el 99º percentil, y se retiró la terapia del habla.

Tabla 1: Mejoras en el ensayo de praxis de Kaufman: Valoración de referencia (Percentil)

Categorías de Kaufman	Pre-Vitamina E (edad: 24 meses)	4 sem. Tx Vit E (edad: 35 meses)	16 sem. Tx Vit E (edad: 38 meses)
Movimiento oral	72 (3°)	97 (28°)	110 (40°)*
Fonémico/silábico simple	12 (<3°)	106 (42°)*	Valoración más alta ya alcanzada
Fonémico/silábico complejo	56 (<3°)	83 (16°)	117 (97°)*
Longitud y complejidad espontáneas	69 (3°)	80 (9°)	111 (58°)*

Ejemplo 2: Impacto del suplemento de vitamina E y Omega 3 en niños con apraxia verbal

La apraxia verbal (VA) es un trastorno de planificación motora con base neurológica de etiología desconocida común en trastornos del espectro autista (ASD) que responde anecdóticamente a la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (PUFA). La deficiencia de vitamina (vit) E produce síntomas que se solapan con los de la VA. Los PUFA en la membrana celular son vulnerables a la peroxidación lipídica y la destrucción precoz si la vitamina E no está disponible fácilmente, dando lugar potencialmente a las secuelas neurológicas. La inflamación del tracto gastrointestinal y sensibilidad al gluten puede contribuir a la malabsorción de nutrientes tales como la vit E y carnitina, contribuyendo a la disfunción del metabolismo de ácidos grasos y anomalías neurológicas.

Objetivo: Determinar la eficacia de la suplementación de vit E y PUFA en niños con VA.

Diseño/métodos: 50 niños diagnosticados con VA se trataron con vit E + PUFA. Se sabía que 10 de estos niños tenían ASD. Se analizó la sangre para obtener un panel celíaco, nivel de vitaminas liposolubles y carnitina.

Resultados: La edad variaba de 2-13 años (la mayoría <5 años), y 38/50 eran chicos. Se informó comúnmente de una historia de síntomas gastrointestinales, disfunción de integración sensorial, tono muscular bajo y dificultades de coordinación (dispraxia). Cuarenta y ocho familias (el 96 %) informaban anecdóticamente de mejoras drásticas en

varias áreas incluyendo el habla, la imitación, coordinación, contacto visual, comportamiento, problemas sensoriales y desarrollo de la sensación dolorosa. Dos de los niños experimentaron un nuevo comportamiento de lloro o agresividad a los 3 días del inicio de la vit E (400 UI/d) sin beneficios aparentes en el habla, y la terapia se retiró en una semana. No se informó de otros efectos adversos. Los niveles plasmáticos de alfa tocoferol variaban en los niños ensayados (bajo en 2, alto en 4 y normal en 4); sin embargo, los niveles del pretratamiento no reflejaban una respuesta clínica. Se identificó carnitina plasmática baja en 13/14 (un 93 %) de los niños. Los anticuerpos anti-gliadina estaban altos en 9/11 (un 82 %) de los niños ensayados en cuanto a la sensibilidad al gluten. Se identificaron alelos HLA en 7 de 7 niños explorados. Dos niños tenían deficiencia de vit D y signos precoces de raquitismo, y se detectó deficiencia de zinc en 2 niños. Los estudios de grasa fecal anormal en las heces se hicieron en 4 niños identificando malabsorción de grasa en los 4 niños.

Conclusiones: Se describe en el presente documento un nuevo paradigma de enfermedad del metabolismo anormal de vit E y ácidos grasos que produce una disfunción neurológica en VA que responde a una intervención nutricional segura. La asociación de deficiencia de carnitina y la sensibilidad al gluten con VA es una nueva observación, sugiriendo que estos niños merecían un estudio metabólico más completo que los que se hacía en la práctica convencional actual.

Ejemplo 3: Caracterización de una afección del desarrollo neurológico que responde a la suplementación con omega-3 y vitamina E

Se caracterizaron los síntomas y anomalías metabólicas de una cohorte de niños con VA que pueden responder a intervenciones nutricionales. 183 niños con VA (con un intervalo de edades de 2-15; edad media 4 años, > 20 % ASD), se trataron con vit E + PUFA. Se analizó la sangre para obtener un panel celíaco, nivel de vitaminas liposolubles y carnitina. Surgió un fenotipo clínico común de predominancia masculina (un 80 %), con síntomas GI (diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, reflujo gastrointestinal), alergia alimentaria (positivos en los ensayos en piel/ensayos con parches/ensayo RAST), problemas sensoriales, bajo tono muscular y dificultades en la coordinación. 177 familias (el 97 %) informaban anecdóticamente de mejoras drásticas en varias áreas incluyendo el habla, la imitación, coordinación, contacto visual, comportamiento, problemas sensoriales y desarrollo de la sensación dolorosa. Las dosis de vit E variaban de 400 UI - 3000 UI al día, utilizando la mayoría de las familias 800 UI al día divididas en 2 dosis, y un suplemento adicional de gamma tocoferol (200-400 mg/día). No se produjeron eventos adversos. Se llevó a cabo y se publicó varios ensayos de sangre en 23 niños, con un sumario de resultados de laboratorio anormales descritos posteriormente.

1. Niveles plasmáticos de alfa-d-tocoferol: Se informó de un amplio intervalo de niveles en 12 niños, tanto bajos (n = 3), altos (n = 4) como normales (n = 5) antes de la suplementación. Los niveles pre-suplementación no parecían reflejar una respuesta clínica a la vit E.

2. Niveles plasmáticos de carnitina: Se identificó carnitina plasmática (total y libre) baja en 19/24 (un 79 %) de los niños. Los niveles de carnitina total a menudo estaban un 50-70 % por debajo del límite inferior de lo normal, sugiriendo una deficiencia moderada a grave. Aunque la deficiencia de carnitina no es común en niños con ASD estos es una nueva observación en apraxia.

3. Anticuerpos IgG anti-gliadina: Altos en 15/19 (un 79 %) de los niños ensayados (8 tenían hecho el ensayo de HLA, y el 100 % reveló la presencia de un gen DQ1 "de sensibilidad al gluten", o HLA DQ2 celíaco).

4. Vitaminas liposolubles: 3/4 se identificaron con deficiencia de vitamina D, y signos precoces de raquitismo en 2 niños. Un niño tenía signos de raquitismo identificados en radiografías de la muñeca.

5. Selenio plasmático: Uno de 2 niños ensayados tenía una deficiencia de selenio significativa.

6. Ensayo de HLA: Se llevó a cabo en 8 niños, el 100 % de los cuales portaba el HLA de "sensibilidad al gluten" HLA (5 con el gen DQ1, conocido por asociarse con complicaciones neurológicas de la sensibilidad al gluten y 3 con DQ2 asociado con la enfermedad celíaca clásica). La frecuencia de este genotipo HLA es alta en la cohorte, dando una prevalencia de aproximadamente un 30 % en los de raza blanca. Los anticuerpos IgG anti-gliadina estaban elevados en 7 de estos chicos con una dieta que contenía gluten. El séptimo niño, negativo a anticuerpos anti-gliadina, había estado libre de gluten desde la infancia debido a síntomas abdominales graves y una historia familiar de intolerancia al gluten. Las biopsias intestinales hechas en 4 niños eran negativas a la enfermedad celíaca "clásica", aunque uno presentaba atrofia de vellosidades.

7. Síndrome de malabsorción de grasas: Se identificaron en 7/9 chicos en los estudios de grasa fecal cualitativa.

8. Relación glutamina/glutamato eritrocitario: El nuevo biomarcador de estrés oxidativo (Morris et al Blood 2008), era muy bajo en un paciente apráxico medido (antes de la terapia de vit E), sugiriendo un significativo estrés oxidativo con una relación menor que la mayoría de los pacientes enfermos con enfermedad de células falciformes (480 mM/241 mM); relación = 2 (normal = $5,5 \pm 1,3$).

9. Estudios redox en leucocitos: Se había documentado un metabolismo de GSH bajo en células inmunitarias de autistas vs. controles normales (Jung et al, AJBB 2008), como se señala por los datos de aminoácidos azufrados posteriormente. En comparación, la GSH es excepcionalmente alta en pacientes apráxicos y dispráxicos (n = 2) después de 1 año con PUFA/vit E. Dado el papel crítico del glutatión en el mantenimiento del equilibrio redox y el manejo del estrés oxidativo, es deseable una terapia que aumente la biodisponibilidad del glutatión.

ES 2 732 293 T3

	Control (n=11)	Autismo (n=30)	Pt dispráxico	Pt apráxico
Met total (Met+Met-So)	0,9 ± 0,3	1,3 ± 0,8	0,13841	0,12523
SAM	0,043 ± 0,02	0,028 ± 0,02	0,04 ± 70	0,03970
SAH	0,0096 ± 0,009	0,012 ± 0,008	0,01280	0,00700
Relación SAM/SAH	6,5 ± 4,6	3,3 ± 2,8	3,64844	5,67143
Cys total (Cys+(2*Cys2))	0,27 ± 0,12	0,16 ± 0,11	0,49	0,56
GSH total (GSH+(2*GSSG))	2,14	1,59	3,97	3,14
Glutamina	0,4 ± 0,17	0,34 ± 0,24	1,11	1,05
Glutamato	0,6 ± 0,26	0,75 ± 0,92	1,17	2,34
Relación Gln/Glu	0,67 ± 0,2	0,49 ± 0,56	0,94	0,45

REIVINDICACIONES

1. Una formulación para su uso en un método de tratamiento de la apraxia y/o un trastorno del espectro autista, comprendiendo el método la administración oral a un individuo que necesita la misma de una cantidad eficaz de una formulación que comprende:
- 5
- a) ácido eicosapentaenoico (EPA) en una cantidad de desde 500 mg a 3000 mg por dosis unitaria;
 - b) ácido docosahexaenoico (DHA) en una cantidad de desde 100 mg a 400 mg por dosis unitaria;
 - c) α -tocoferol en una cantidad de desde 500 mg a 3000 mg por dosis unitaria; y
 - 10 d) γ -tocoferol presente en una cantidad de desde 200 mg a 1000 mg por dosis unitaria;
- en la que la relación de EPA respecto a DHA está en el intervalo de desde aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 5: 1.
- 15 2. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo adicionalmente la formulación vitamina K en una cantidad de desde 100 μ g a 2 mg.
3. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo adicionalmente la formulación un ácido graso omega-6, en el que el ácido graso omega-6 es opcionalmente ácido γ -linolénico.
- 20 4. La formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el ácido γ -linolénico está presente en una cantidad de desde 50 mg a 75 mg.
5. Una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación comprende adicionalmente:
- 25
- e) vitamina K1 presente en una cantidad de desde 100 μ g a 10 mg; y
 - f) vitamina K2 presente en una cantidad de desde 100 μ g a 2 mg.
- 30 6. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, comprendiendo adicionalmente la formulación un ácido graso omega-9, en donde el ácido graso omega-9 es opcionalmente ácido oleico.
7. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, comprendiendo adicionalmente la formulación ácido α -lipoico en una cantidad de desde 50 mg a 600 mg por dosis unitaria.
- 35 8. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, comprendiendo adicionalmente la formulación carnitina en una cantidad de desde 200 mg a 3000 mg por dosis unitaria.
9. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, comprendiendo adicionalmente la formulación uno o más aminoácidos.
- 40 10. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, comprendiendo adicionalmente la formulación:
- 45
- (a) vitamina C en una cantidad de desde 200 mg a 500 mg;
 - (b) fosfocolina; o
 - (c) zinc.
- 50 11. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, comprendiendo adicionalmente la formulación:
- 55
- (a) uno o más componentes adicionales seleccionados de entre: coenzima Q, selenio, vitamina A, vitamina B₁, riboflavina, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina D, arginina, calcio, magnesio, vitamina B₇, vitamina B₉, vitamina B₅, tetrahidrobiopterina y vitamina B₃;
 - (b) una enzima pancreática;
 - (c) un inhibidor de leucotrieno; o
 - (d) uno o más componentes de calidad alimentaria.
- 60 12. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, en donde la formulación está en una forma de dosificación seleccionada de entre un comprimido, una cápsula, un polvo, un gel y un líquido.
13. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, en donde la formulación se administra
- 65
- (a) tres veces al día;
 - (b) dos veces al día; o
 - (c) una vez al día.

14. La formulación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, en donde dicha administración es eficaz para aumentar en al menos 10 puntos percentiles la valoración percentil de al menos uno de entre valoración de movimiento oral, valoración fonémica/silábica simple, valoración fonémica/silábica compleja y valoración de longitud y complejidad espontáneas,.
- 5