

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 305**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A23L 1/30** (2006.01)  
**A23L 1/302** (2006.01)  
**A23L 1/305** (2006.01)  
**A23L 1/052** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2006 E 09156851 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2082738**

54 Título: **Uso de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para tratar el asma**

30 Prioridad:

**19.12.2005 US 752253 P**

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

**15.10.2015**

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)  
100 Abbott Park Road  
Abbott Park, IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:

**THOMAS, DEBRA L. y  
MUKERJI, PRADIP**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 548 305 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

Uso de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para tratar el asma

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB) para uso en la modulación de la producción de citoquinas.

10 **Antecedentes de la invención**

Las alergias y el asma en el mundo industrializado han aumentado en prevalencia y gravedad en los últimos años. El asma es en la actualidad, de hecho, la enfermedad crónica más común entre los niños.

15 Se sabe mucho acerca de la patogénesis de las alergias y el asma. Ambas son enfermedades basadas en el sistema inmune. Ambas están asociadas con un desequilibrio en los niveles relativos de citoquinas de tipo 1 y tipo 2 en el organismo. Se ha observado que los individuos con alergias o asma tienen una relación relativa mayor de citoquinas de tipo 2 a tipo 1. Se cree que esta relación sesgada contribuye entonces a la patogénesis de las alergias y el asma.

20 En general, las citoquinas son proteínas reguladoras producidas por células que afectan, de manera paracrina o autocrina, la función celular. Son producidas por células inmunes y se clasifican por tanto por su función inducible y los tipos de células implicados en la respuesta.

25 Las citoquinas de tipo 1, por ejemplo, estimulan o aumentan las respuestas inmunes mediadas por células principalmente contra patógenos. Las citoquinas de tipo 1 están implicadas en las respuestas inflamatorias, la inmunidad vírica, la inmunidad a parásitos intracelulares y el rechazo al aloinjerto. Las citoquinas de tipo 1 incluyen interleucina 2 (IL-2), interleucina12 (IL-12), e interferón  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). Las citoquinas de tipo 1 pueden suprimir la producción de citoquinas de tipo 2.

30 Las citoquinas de tipo 2, en contraste, estimulan o aumentan las respuestas inmunes mediadas por anticuerpos principalmente contra patógenos. Las citoquinas de tipo 2 están implicadas en respuestas humorales, inmunidad a helmintos, y respuestas alérgicas. Las citoquinas de tipo 2 incluyen interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 10 (IL-10), e interleucina 13 (IL-13). Las citoquinas de tipo 2 pueden suprimir la producción de citoquinas de tipo 1.

35 El documento WO 03/091214 A1 informa que los linfocitos Th1 y Th2 pueden contrarregularse entre sí y alcanzar un equilibrio inmunológico en condiciones fisiológicas. Además, se ha notificado en numerosos estudios clínicos que, en pacientes asmáticos la expresión en exceso de citoquinas Th2 se ha vinculado a patologías específicas.

40 El documento EP-A-0036663 describe citoquinas poliinsaturadas tales como el éster metílico de ácido (R,S) (Todo E)-3-(1,3-tetradecadien-5,8-diin-1-il)-1-trans-oxiranobutanoico útiles para modular respuestas alérgicas como antagonistas de sustancias anafilácticas que reaccionan lentamente (SRS-A).

45 Dada la asociación entre el desequilibrio de citoquinas en alergias y asma, se cree que los tratamientos dirigidos a la normalización de la relación entre los niveles de citoquina de tipo 1 y citoquina de tipo 2 ayudará a tratar o incluso a prevenir dichas enfermedades. Con ese fin, se ha descubierto ahora en el presente documento que la exposición a  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB) (*in vitro*) aumenta la relación relativa de citoquinas de tipo-1 a citoquinas de tipo-2 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas, proporcionando de esta manera un nuevo tratamiento potencial para tratar individuos que tienen o están en riesgo de desarrollar alergias y asma.

50 Como ingrediente comercialmente disponible, el HMB se encuentra en diferentes productos nutritivos. Es también un metabolito del aminoácido esencial leucina y se encuentra por tanto naturalmente en el cuerpo humano. HMB se encuentra también en una variedad de plantas, incluyendo frutos de cítricos y alfalfa, así como en siluros. Se conoce también y se usa para una variedad de fines, que incluyen desarrollar o mantener masa muscular en individuos adecuados y potenciar la función inmune global.

55 Hasta la fecha, sin embargo, no se había notificado el efecto de HMB sobre la modulación de la producción de citoquina de tipo 1 y citoquina de tipo 2 ni hay ninguna divulgación del uso de HMB que afecte al desequilibrio de citoquina en las condiciones de tratamiento sensibles a la misma, que incluye alergias y asma.

60 El documento US 6.660.258 B1 describe el uso de citoquinas administradas por vía oral en un método para tratar el asma que comprende administrar una cantidad eficaz de una citoquina Th1 (incluyendo IL-2, IL-12 e IFN- $\gamma$ ) mediante contacto oromucosal. Smart et al. en J. Allergy Clin Immunol 2002, 110, 450-6 informa de un estudio clínico que correlaciona la producción de IFN- $\gamma$  con la resolución del asma. Teixeira et al. en Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005, 100 (Supl. 1), 137-144 hace hincapié en los efectos de IFN- $\gamma$  sobre enfermedades alérgicas y asma.

## Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para uso en el tratamiento del asma en un individuo que tiene asma o para uso en la prevención del asma en un individuos en riesgo de desarrollar asma, mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de dicho  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para modular un desequilibrio en la producción de citoquinas de tipo 1 y tipo 2, donde la relación de niveles de citoquina de tipo 1 a citoquina de tipo 2 está aumentada por la administración de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato.

10 Los aspectos de la presente divulgación se dirigen a la modulación de los niveles de citoquinas de tipo 1 y tipo 2 en el cuerpo en aquellos individuos que padecen dolencias caracterizadas por un desequilibrio de citoquinas correspondiente, para proporcionar de esta manera el tratamiento de la dolencia subyacente. Entre dichas dolencias más notables están las alergias y el asma.

15 Un aspecto de la presente divulgación es un método para tratar a un individuo que tiene una dolencia caracterizada por un desequilibrio relativo de los niveles de citoquinas de tipo 1 y tipo 2 en el cuerpo, donde el método comprende la administración al individuo de una cantidad eficaz de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para modular de esta manera el desequilibrio, aumentando normalmente los niveles relativos de producción de citoquinas de tipo 1 y tipo 2. La presente invención se refiere a realizaciones donde la dolencia es asma,

20 Un aspecto de la presente divulgación es un método para tratar un individuo que tiene o está en riesgo de desarrollar alergias, comprendiendo el método la administración al individuo de una cantidad eficaz de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB).

25 Otro aspecto de la presente divulgación es un método para tratar individuos que tienen o están en riesgo de desarrollar asma, comprendiendo el método la administración al individuo de una cantidad eficaz de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB).

30 Un aspecto adicional de la presente divulgación es un método para tratar individuos de la tercera edad en riesgo de desarrollar infecciones relacionadas con la edad, comprendiendo el método la administración a dichos individuos de una cantidad eficaz de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato (HMB).

35 La presente invención se basa en el descubrimiento de que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas con el estímulo de linfocitos T CD3/CD28 y expuestas simultáneamente a HMB presentan un cambio en la producción de citoquinas de tipo 1 y tipo 2 que favorece la producción de citoquinas de tipo 1. El desplazamiento se produce a medida que la exposición a HMB aumenta la producción de citoquinas de tipo 1 tales como interferón- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), interleucina 12 (IL-12), e interleucina 2 (IL-2), sin un aumento correspondiente en la producción de citoquinas de tipo 2 tales como interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 10 (IL-10), e interleucina 13 (IL-13).

## Breve descripción de los dibujos

40 La Fig. 1 resume los datos experimentales que muestran el efecto de HMB sobre la producción de citoquina de tipo 1 (IL-2, IL-12, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , GM-CSF) de células mononucleares de sangre periférica estimuladas simultáneamente con CD3/CD28 durante 24 horas (\*p<0,05, muestras emparejadas, prueba de la t bilateral comparado con no HMB).

45 La Fig. 2 resume los datos experimentales que muestran el efecto de HMB sobre la producción de citoquina de tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) procedente de células mononucleares de sangre periférica estimuladas simultáneamente con CD3/CD28 durante 24 horas (\*p<0,05, muestras emparejadas, prueba de la t bilateral comparado con no HMB).

50 La Fig. 3 resume los datos experimentales que muestran el efecto de HMB sobre la relación de citoquinas de tipo 1 (IL-2) a citoquinas de tipo 2 (IL-4 IL-5, IL-13, IL-10) procedentes de células mononucleares de sangre periférica estimuladas simultáneamente con CD3/CD28 durante 24 horas (\*p<0,05, muestras emparejadas, prueba de la t bilateral comparado con no HMB).

55 La Fig. 4 resume los datos experimentales que muestran el efecto de HMB sobre la relación de citoquinas de tipo 1 (IL-12) a citoquinas de tipo 2 (IL-4 IL-5, IL-13, IL-10) procedentes de células mononucleares de sangre periférica estimuladas simultáneamente con CD3/CD28 durante 24 horas (\*p<0,05, muestras emparejadas, prueba de la t bilateral comparado con no HMB).

60 La Fig. 5 resume los datos experimentales que muestran el efecto de HMB sobre la relación de citoquinas de tipo 1 (IL-12) a citoquinas de tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-10) procedentes de células mononucleares de sangre periférica estimuladas simultáneamente con CD3/CD28 durante 24 horas (\*p<0,05, muestras emparejadas, prueba de la t bilateral comparado con no HMB).

65

**Descripción detallada**

5 Se puede administrar HMB para el uso de la presente invención en una cantidad eficaz para un individuo que lo necesita en la manera y para los fines descritos en el presente documento. Se describen estos y otros elementos o características esenciales u opcionales de la presente invención en detalle a partir de ahora en el presente documento.

10 Los términos "que trata", y "tratamiento", como se usan en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, incluyen prevenir una dolencia, retrasar el inicio de una dolencia, reducir la gravedad de los síntomas de una dolencia, o eliminar alguno o todos los síntomas de una dolencia.

El término "mejorar" como se usa en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, significa eliminar, retrasar, o reducir la prevalencia o gravedad de los síntomas asociados con una dolencia.

15 El término "dolencia" como se usa en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, incluye dolencias patológicas y no patológicas, todas ellas caracterizadas por una anomalía o desequilibrio en las cantidades relativas de citoquinas de tipo 1 y tipo 2.

20 El término "individuo de la tercera edad" como se usa en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, significa una persona que tiene más de 60 años de edad. Preferentemente más de 70 años de edad.

25 El término "modular" como se usa en el presente documento, salvo que se especifique otra cosa, significa reducir el desequilibrio (es decir, el desequilibrio asociado con una dolencia) de los niveles de citoquinas de tipo 1 y tipo 2 en el cuerpo, donde la relación de citoquinas de tipo 1 a tipo 2 está aumentada incluyendo un aumento en los niveles de citoquinas de tipo 1 sin un aumento correspondiente en los niveles de citoquinas de tipo 2.

30 Todos los porcentajes, partes y relaciones que se usan en el presente documento son en peso de la composición total, salvo que se especifique otra cosa. Todos los pesos que se refieren a los ingredientes relacionados se basan en el nivel activo y, por lo tanto, no incluyen disolventes o subproductos que se puedan incluir en materiales comercialmente disponibles, salvo que se especifique otra cosa.

35 Todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente invención deben incluir las características o limitaciones plurales correspondientes, y viceversa, salvo que se especifique otra cosa o se implique claramente lo contrario por el contexto en el cual se hace la referencia.

Todas las combinaciones de métodos o etapas de proceso que se usan en el presente documento pueden llevarse a cabo en cualquier orden, salvo que se especifique otra cosa o se implique claramente lo contrario por el contexto donde se realiza la combinación a la que se hace referencia.

**40 Realizaciones**

La dolencia para el uso de HMB de acuerdo con la presente invención es asma.

45 Con respecto al asma, se han asociado niveles elevados de IL-4, una citoquina de tipo 2, con la promoción o agravamiento del asma.

50 Por tanto, una realización de la presente invención, que se dirige a HMB para uso en el tratamiento de un individuo que tiene una dolencia que comprende administrar al individuo una cantidad de HMB eficaz para modular o producir de otra manera un aumento en los niveles de citoquinas de tipo 1 sin un aumento correspondiente en los niveles de citoquinas de tipo 2, puede tratar individuos que padecen síntomas de asma debido a que el aumento de citoquinas de tipo 1 servirá para estimular un perfil de citoquinas de tipo 1 a tipo 2 equilibrado.

55 Las citoquinas de tipo 1 incluidas en una realización de la presente invención incluyen interferón- $\gamma$ , interleucina 2, e interleucina 12. Las citoquinas de tipo 2 incluidas en una realización de la presente invención incluyen interleucina 4, interleucina 5, interleucina 10, e interleucina 13.

60 Algunas de las funciones protectoras de IFN $\gamma$  incluyen la inhibición de la replicación vírica, la estimulación de macrófagos y el aumento de moléculas superficiales celulares necesario para el autor reconocimiento en una respuesta inmune. Adicionalmente, se requieren niveles adecuados de IFN $\gamma$  para la protección contra la infección y la enfermedad. IFN $\gamma$  antagoniza también algunas acciones de la citoquina de tipo 2 IL-4, e inhibe la proliferación de células productoras de IL-4. Por tanto, la capacidad de inducir la producción de IFN $\gamma$  ayuda en el tratamiento de individuos con dolencias tales como las que se describen en el presente documento. Los inventores han descubierto que HMB puede inducir la producción de IFN $\gamma$  sin afectar la producción de citoquinas de tipo 2 y por tanto HMB es eficaz para su uso en el tratamiento de dolencias del tipo descrito en el presente documento.

65

5 Algunas de las funciones protectoras de IL-2 incluyen inducir la proliferación de todos los linfocitos T, linfocitos B activados, y linfocitos citotóxicos naturales y potencian la destrucción de células tumorales mediante la inducción de citoquinas tumorocidas procedentes de linfocitos T y linfocitos citotóxicos naturales. Se requieren también niveles adecuados de IL-2 para la protección contra infecciones y enfermedades. Por tanto, la capacidad de inducir la producción de IL-2 ayuda en el tratamiento de individuos con dolencias tales como las descritas en el presente documento. Los inventores han descubierto que la administración de HMB induce la producción de IL-2 sin aumentar los niveles de citoquinas de tipo 2 y por tanto HMB es eficaz para el uso en el tratamiento de dolencias del tipo descrito en el presente documento.

10 Aunque se requieren también niveles adecuados de citoquina de tipo 2 IL-4 para la protección contra infecciones y enfermedades. Se han asociado niveles elevados de IL-4 con la promoción de alergias, asma y estrés. Por tanto, la capacidad para tratar a un individuo que tiene una dolencia que se describe en el presente documento es dependiente de la capacidad de inducir la producción de citoquinas de tipo 1 tales como IFN $\gamma$  e IL-2, y también de la capacidad de no aumentar simultáneamente la producción de citoquinas de tipo 2, y particularmente IL-4, ya que se sabe que los niveles aumentados de IL-4 promueven alergias, asma y estrés. Una realización de la presente invención se dirige a HMB para su uso en el tratamiento de un individuo que tiene una dolencia donde la administración de HMB induce la producción de IL-2 e IFN $\gamma$  sin un aumento correspondiente en los niveles de IL-4.

20 Otro aspecto de la presente divulgación se dirige a un método para tratar a un individuo que tiene una dolencia caracterizada por un desequilibrio en las citoquinas de tipo 1 y tipo 2, siendo la dolencia asma, que comprende administrar al individuo una cantidad de HMB eficaz para modular o producir de otra manera un aumento en los niveles de citoquinas de tipo 1 sin un aumento correspondiente en los niveles de citoquinas de tipo 2, donde la cantidad de HMB administrada es una cantidad eficaz para mejorar los síntomas alérgicos. Los niveles elevados de la citoquina de tipo 2 IL-4 están asociados con la promoción de alergias. Pero las citoquinas de tipo 1 tales como IFN $\gamma$  antagonizan algunas acciones de IL-4 e inhiben la proliferación de células productoras de IL-4. Por tanto, el presente método puede mejorar los síntomas de las alergias cuando la cantidad de HMB administrada a un individuo es una cantidad eficaz para promover un perfil equilibrado de citoquinas de tipo 1 a tipo 2.

30 La presente invención se dirige a HMB para su uso en el tratamiento de un individuo que tiene una dolencia caracterizada por un desequilibrio de citoquinas de tipo 1 y tipo 2, siendo la dolencia asma, que comprende administrar al individuo una cantidad de HMB eficaz para modular o producir de otra manera un aumento en los niveles de citoquinas de tipo 1 sin un aumento correspondiente en los niveles de citoquinas de tipo 2, donde la cantidad de HMB administrada es una cantidad eficaz para mejorar los síntomas asmáticos. Los niveles elevados de la citoquina de tipo 2 IL-4 están asociados con la promoción de asma, Pero las citoquinas de tipo 1 tales como IFN $\gamma$  antagonizan algunas acciones de IL-4 e inhiben la proliferación de células productoras de IL-4. Por tanto, la presente invención puede mejorar los síntomas del asma cuando la cantidad de HMB administrada a un individuo es una cantidad eficaz para promover un perfil equilibrado de citoquinas de tipo 1 a tipo 2.

40 Otro aspecto adicional de presente invención se dirige a HMB para su uso en el tratamiento de un individuo que tiene una dolencia caracterizada por un desequilibrio de citoquinas de tipo 1 y tipo 2, siendo la dolencia asma, que comprende administrar al individuo una cantidad de HMB eficaz para modular o producir de otra manera un aumento en los niveles de citoquinas de tipo 1 sin un aumento correspondiente en los niveles de citoquinas de tipo 2, donde la cantidad de HMB administrada es una cantidad eficaz para prevenir una disminución en FEV $_1$ , o el volumen espiratorio forzado en 1 segundo. Los individuos que padecen asma grave y persistente muestran un valor bajo del porcentaje de FEV $_1$  mientras que aquellos que padecen solo de asma leve e intermitente muestran un valor del porcentaje mayor. De esta manera, se administra una cantidad de HMB eficaz para inducir la producción de citoquinas de tipo 1 sin inducir la producción de citoquinas de tipo 2 a fin de disminuir la promoción de asma asociado con perfiles desequilibrados de citoquinas de tipo 1 a tipo 2, la presente invención es capaz de prevenir una disminución en FEV $_1$ .

50 Los individuos que experimentan solamente síntomas leves e intermitentes del asma muestran un valor de FEV $_1$  mayor o igual al 80%. Por tanto, otro aspecto de la presente invención se dirige a un método para tratar un individuo que tiene una dolencia donde se induce la producción de citoquinas, siendo la dolencia asma, que comprende administrar al individuo una cantidad de HMB eficaz para producir un aumento en los niveles de citoquinas de tipo 1 sin un aumento correspondiente en los niveles de citoquinas de tipo 2, donde la cantidad de HMB administrada es una cantidad eficaz para mantener el valor de FEV $_1$  basal por encima del 80%. Al alterar el perfil desequilibrado entre las citoquinas de tipo 1 y 2 asociadas con el asma, HMB puede mantener el valor de FEV $_1$  basal por encima del 80%.

60 Ahora se describirá otro aspecto la presente divulgación. La presente divulgación se refiere a un método para tratar el asma en individuos que están en riesgo de padecer asma, comprendiendo el método la administración al individuo de una cantidad de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato eficaz para prevenir o mejorar los síntomas asmáticos. Los individuos en riesgo de padecer asma incluyen las personas que ya padecen de asma y las personas que están predispuestas genéticamente o de otra forma a padecer asma.

65

Una cantidad eficaz de HMB para el uso descrito en el presente documento, está comprendido más típicamente de 0,1 g a 10 g, incluyendo de 0,5 g a 5,0 g, e incluyendo también de 1,0 g a 3,5 g de HMB al día. La dosis diaria total se puede administrar en forma de una dosis única, dividida, o continua (o semicontinua) (por ejemplo, alimentación entérica), cada día o en días alternos seleccionados.

5

El HMB para su uso en la presente invención se dirige preferentemente a la administración por vía oral.

### **Formas del producto**

10 El HMB para su uso en la presente invención se puede dirigir a cualquier forma de producto adecuada para la administración segura de una cantidad eficaz de HMB a la población diana o individuo seleccionado, todas de acuerdo con los métodos del presente documento. Dichos productos incluyen formas farmacéuticas (por ejemplo, cápsulas, comprimidos, sustancias líquidas y sustancias tópicas) así como productos nutritivos.

15 Los productos nutritivos para su uso en el presente documento comprenden uno o más (preferentemente, todos) de grasa, proteínas, hidratos de carbono, minerales, y vitaminas. Dichos productos incluyen sólidos, líquidos, polvos, y geles.

20 Los ejemplos de formas de producto nutritivo sólido para su uso en el presente documento incluyen aperitivos y productos de sustitución de comidas, incluyendo los formulados como barras, barritas, galletas o panes u otros productos horneados, líquidos congelados, golosinas, cereales para desayuno, polvos o sólidos granulados u otros materiales particulados, aperitivos o piscolabis, y así sucesivamente.

25 Los ejemplos de formas de producto nutritivo líquido adecuadas para su uso en el presente documento incluyen aperitivos y productos de sustitución de comidas tales como los formulados en forma de zumo u otras bebidas ácidas, bebidas basadas en leche o en soja, batidos, cafés, té, bebidas carbonatadas, bebidas no carbonatadas y composiciones de alimentación enteral. Estas composiciones líquidas se formulan más normalmente como suspensiones o emulsiones, pero se pueden formular también en cualquier otra forma adecuada como soluciones y geles líquidos.

30

Se conocen muchas fuentes y tipos diferentes de proteínas, lípidos, e hidratos de carbono, y se pueden usar en los diferentes productos nutritivos descritos en el presente documento, siempre que los nutrientes seleccionados sean seguros y eficaces para su administración por vía oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y resto de ingredientes añadidos.

35

Los hidratos de carbono adecuados para su uso en los productos nutritivos pueden ser simples, complejos, o variaciones o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de hidratos de carbono adecuados incluyen almidón o almidón de maíz modificado o hidrolizado, maltodextrina, polímeros de glucosa, sacarosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, hidratos de carbono derivados de arroz, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, oligosacáridos no digeribles (por ejemplo, fructooligosacáridos), miel, alcoholes de azúcar (por ejemplo, maltitol, eritritol, sorbitol), y sus combinaciones.

40

Los hidratos de carbono adecuados para su uso en el presente documento también incluyen fibra alimenticia soluble, cuyos ejemplos no limitantes incluyen la goma arábiga, carboximetilcelulosa de sodio, goma guar, pectina de manzana, pectina con alto y bajo contenido en metoxi, glucanos de la avena y la cebada, carragenato, psyllium, y sus combinaciones. La fibra alimenticia soluble es también adecuada en el presente documento como fuente de hidratos de carbono, cuyos ejemplos no limitantes incluyen la fibra de cascarilla de avena, fibra de cascarilla de guisante, fibra de cascarilla de soja, fibra de cotiledón de soja, fibra de remolacha azucarera, celulosa, salvado de maíz, y sus combinaciones.

50

Las proteínas adecuadas para su uso en los productos nutritivos pueden ser proteínas simples, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas o fuentes de proteínas, y se pueden derivar de cualquier fuente conocida o adecuada de otra manera tal como leche (por ejemplo, caseína, suero), animal (por ejemplo, carne, pescado), cereales (por ejemplo, arroz, maíz), vegetales (por ejemplo, soja), o sus combinaciones. Las proteínas para su uso en el presente documento también pueden incluir, o estar totalmente o parcialmente sustituidas por, aminoácidos libres conocidos por su uso en productos nutritivos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen triptófano, glutamina, tirosina, metionina, cisteína, arginina, y sus combinaciones.

55

Las grasas adecuadas para su uso en los productos nutritivos incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo alto oleico, aceite MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol alto oleico, aceites de palma y de nuez de palma, oleína de palma, aceite de canola, aceites marinos, aceites de semilla de algodón, y sus combinaciones.

60

La concentración o cantidad de hidratos de carbono, proteínas, e hidratos de carbono en las composiciones nutritivas de la presente invención pueden variar ampliamente dependiendo de la forma de producto concreta y el resto de formulaciones diferentes y necesidades buscadas en la dieta. Estos macronutrientes se formulan de la

65

forma más habitual entro de cualquiera de los intervalos calóricos (realizaciones A, B, o C) descritos en la tabla siguiente.

Nutrientes	Realizaciones nutritivas		
	A	B	C
Hidratos de carbono - % de calorías totales	1-98	10-75	30-50
Grasa - % de calorías totales	1-98	20-85	35-55
Proteínas - % de calorías totales	1-98	5-70	15-35

5 La composición nutritiva para su uso en el presente documento puede comprender además otros componentes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de procesamiento de los productos o sirven como componentes nutritivos farmacéuticos o adicionales cuando se usan en una población diana. Se conocen muchos de dichos ingredientes opcionales o son adecuados de otra manera para uso en un alimento médico u otros productos nutritivos o formas farmacéuticas y se pueden usar también en las composiciones en el presente documento, con la condición de que dichos ingredientes opcionales sean seguros para la administración oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros ingredientes en la forma de producto seleccionada.

15 Los ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opcionales incluyen conservantes, antioxidantes, agentes emulsionantes, tampones, principios activos farmacéuticos adicionales, nutrientes adicionales como se describe en el presente documento, edulcorantes incluyendo edulcorantes artificiales (por ejemplo, sacarina, aspartamo, acesulfamo K, sucralosa), colorantes, aromatizantes, agentes espesantes y estabilizantes, agentes emulsionantes, lubricantes, y así sucesivamente.

20 Las composiciones nutritivas para su uso en el presente documento pueden comprender además cualquiera de una variedad de vitaminas diferentes o nutrientes relacionados, cuyos ejemplos incluyen la vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B<sub>12</sub>, carotenoides (por ejemplo, beta-caroteno, zeaxantina, luteína, licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sus sales y derivados, y sus combinaciones.

25 Las composiciones nutritivas para su uso en el presente documento pueden comprender además cualquiera de una variedad de otros minerales adicionales, cuyos ejemplos incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, cinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloruro, y sus combinaciones.

Experimento

30 Se realizó el siguiente experimento para determinar la relación entre la exposición a HMB y la producción de citoquinas.

35 Para inducir la producción de citoquinas, se aislaron células PBMC de la sangre periférica de 10 donantes normales sanos, y se estimularon durante 24 horas con el estimulante de linfocitos T CD3/CD28, La producción de citoquinas se analizó mediante un ensayo Bio-plex Cytokine Assay. La tecnología Bio-Plex se basa en interacciones antígeno-anticuerpo, donde perlas marcadas de forma fluorescente y conjugadas con anticuerpo dirigido contra la citoquina de interés unen la citoquina diana a la perla. Este complejo perla-citoquina se expone a continuación a un anticuerpo de detección biotinilado y a una molécula indicadora estreptavidina-PE (ficoeritrina). La señal de la molécula indicadora es directamente proporcional a la cantidad de citoquina presente, permitiendo de esta forma la cuantificación de la citoquina.

45 Se describen en la siguiente tabla todos los tipos de citoquinas derivadas de linfocitos T cuantificados en el experimento:

Citoquinas de Tipo 1	
Interleucina 2 (IL-2)	Factor de crecimiento de todas las subpoblaciones de linfocitos T y también estimula la proliferación de linfocitos B activados
Interleucina 12 (IL-12)	Induce la síntesis de IFN $\gamma$ , IL-2, y Factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) derivado de los linfocitos T colaboradores comprometidos en la producción de citoquinas de tipo 1 (linfocitos Th1), estimula la generación de linfocitos citotóxicos activados por linfocinas. <u>inhibe la síntesis de la producción de IgE</u>
Interferón $\gamma$ (IFN $\gamma$ )	Afecta los mecanismos de citotoxicidad mediados por células, tiene actividades antivíricas y antiparasíticas, e inhibe la proliferación de células transformadas

Citoquinas de Tipo 1	
Factor estimulador de las colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF)	Estimula la proliferación y la diferenciación de linajes neutrófilos, eosinófilos, y monocíticos y activa las formas maduras de estos tipos de células
Factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF $\alpha$ )	Induce citolisis y citostasis de las células tumorales, potencia la proliferación de linfocitos T, estimula la proliferación y diferenciación de linfocitos B en presencia de IL-2
Citoquinas de Tipo 2	
Interleucina 4 (IL-4)	Estimula la proliferación y diferenciación de linfocitos B activados
Interleucina 5 (IL-5)	Estimula el crecimiento y la diferenciación de eosinófilos
Interleucina 13 (IL-13)	Modula por defecto la actividad de los macrófagos, reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, induce la diferenciación de monocitos humanos y la diferenciación y proliferación de linfocitos B
Interleucina 10 (IL-10)	Citocinas supresora que regula por defecto la producción de citoquinas de tipo 1

Se llevó a cabo una prueba de la t (muestras emparejadas, bilateral) donde se evaluó una amplia gama de citoquinas de tipo 1 y tipo 2 a partir de cultivos con HMB en comparación con cultivos con y sin HMB.

5 A continuación, se observaron aumentos dosis-respuesta significativos en la producción de las siguientes citoquinas de tipo 1: IL- 2 (HMB 5 mM y 10 mM). IL-12 (HMB 5 mM y 10 mM), y IFN $\gamma$ , (HMB 5 mM y 10 mM); cuyos resultados se resumen en la Fig. 1.

10 En lo que respecta a la producción de citoquinas de tipo 2, se observó una disminución significativa en la producción de IL-10 tras una exposición a HMB 10 mM (véase la Figura 2), mientras que HMB no afecta significativamente la producción de GC-CSF, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-5, e IL-13. Estos resultados se resumen en la Fig. 1 y la Fig. 2.

15 Los desplazamientos en la producción de citoquinas que favorecen el tipo 1 se resumen en las Figs. 3, 4, y 5. Los aumentos en la producción de IL-2 con respecto a IL-4 e IL-10 se demuestran a concentraciones de HMB de 5 mM y 10 mM, mientras que el aumento en la producción de IL-2 con respecto a IL-5 e IL-13 se demuestra a concentraciones de HMB de 1 mM, 5 mM, y 10 mM (Fig. 3). Los aumentos en la producción de IL-12 con respecto a IL-4, IL-5, IL-13, e IL-10 se demuestran a concentraciones de HMB de 5 mM y 10 mM (Fig. 4). Los aumentos en producción de IL-2 con respecto a IL-4 e IL-10 se demuestran una concentración de HMB de 10 mM, mientras que con respecto a IL-5, los aumentos se demuestran a concentraciones de HMB de 5 mM y 10 mM (Fig. 5)

20 Los datos muestran que la exposición a HMB aumenta la producción de citoquinas de tipo 1 (IL-2, IL-12, IFN $\gamma$ ) mientras que la reducción de determinadas citoquinas de tipo 2 (IL-10) no afecta significativamente la producción de otras citoquinas de tipo 2 (GC-CSF, TNF $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-13). El resultado neto, por lo tanto, es un desplazamiento en la producción de citoquinas de tipo 1 y tipo 2 en favor de la producción de citoquinas de tipos 1.

### 25 Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de la presente invención, y aspectos de la presente divulgación, incluyendo algunos productos nutritivos y otras formas de producto adecuadas para su uso en el presente documento. Los ejemplos se proporcionan con fines de ilustración y no deben tomarse como limitaciones de la presente invención, cuyo alcance se define en las reivindicaciones.

35 Las composiciones nutritivas descritas a continuación son ejemplos representativos de los productos nutritivos adecuados para su uso en la presente invención. Cada una de ellas se puede preparar por medios convencionales de preparar emulsiones nutritivas, algunos ejemplos de las cuales se describen en la publicación de patente estadounidense 20050215640A1.

### Líquido nutritivo nº 1 (Fórmula para aumento de peso)

Ingrediente	Cant. (kg).	Ingrediente	Cant. (kg)
Agua	316	Premezcla de vitamina DEK	0,04
Premezcla min traza/ultratraza	0,06	Carragenato	0,03
Cloruro de potasio	0,072	Lecitina de soja	0,6
Citrato Na	2,89	Caseinato sódico	15,5

## ES 2 548 305 T3

Ingrediente	Cant. (kg).	Ingrediente	Cant. (kg)
Yoduro de potasio	0,0001	Casenate de calcio	4,2
Citrato de potasio	1,5	Ca HMB monohidrato	2,6
Jarabe de maíz	7,68	Aislado de proteína láctea	14
Maltodextrina	53,6	Aceite de sardina	6,9
Fosfato Mg dibásico	0,26	Ácido ascórbico	0,12
Fosfato Ca tribásico	0,99	Sol. de KOH al 45%	0,13
Cloruro de magnesio	1,2	Taurina	0,12
Sacarosa	11,9	Premezcla de vit. sol. acuosa	0,11
Fructooligosacáridos	5,9	Palmitato de ascorbilo	0,03
triglicéridos de cadena media	2,6	Cloruro de colina	0,25
Aceite de canola	1,5	L-carnitina	0,0681
Aceite de soja	0,87	Sabor nº 1	1,6
Palmitato de vitamina A al 57%	0,007	Sabor nº 2	0,27

### Líquido nutritivo 2 (Fórmula de bajo índice glicémico)

Ingrediente	Cant. por 1.000 kg	Ingrediente	Cant. por 1.000 kg
Agua	c.s.	Vitamina C	584 g
Maltodextrina	56 kg	Cloruro de potasio	530 g
Caseína ácida	41,09 kg	Cloruro de colina	472,1 g
Fructosa	28 kg	Sol. de KOH al 45%	402,5 g
Aceite de cártamo alto oleico	27,2 kg	Premezcla UTM/TM	369,3 g
Jarabe de maltitol	16 kg	Fosfato K	333 g
Maltitol	12,63 kg	Carnitina	230,5 g
Fibersol 2E	8,421 kg	Goma de gelano	125 g
Caseinato	6,043 kg	Taurina	100,1 g
FOS	4,607 kg	Vitamina E	99 g
Polisacárido de soja	4,3 kg	Ésteres de luteína (5%)	92 g
Aceite de canola	3,2 kg	Premezcla WSV	75,4 g
Fosfato tricálcico	2,8 kg	Premezcla de vit. DEK	65,34 g
Cloruro Mg	2,4 kg	Beta caroteno al 30%	8,9 g
Lecitina	1,6 kg	Vitamina A	8,04 g
Citrato de sodio	1,18 kg	Piridoxina HCl	3,7 g
Citrato de potasio	1,146 kg	Cloruro de cromo	1,22 g
Hidróxido de sodio	1,134 kg	Ácido fólico	0,64 g
Fosfato Mg	1,028 kg	Yoduro de potasio	0,20 g
Calcio HMB monohidrato	5,7 kg	Cianocobalamina	0,013 g
m-inositol	914 g	Vitamina C	584 g

ES 2 548 305 T3

**Líquido nutritivo nº 3 (Fórmula pediátrica)**

Ingrediente	por 771 kg	Ingrediente	por 771 kg
<b>Suspensión madre PIF</b>		<b>Mezcla final</b>	
Aceite de cártamo alto oleico	40,7 kg	Suspensión PIW	251 kg
Aceite de soja	24,4 kg	Suspensión PIF	53 kg
Aceite MCT	16,3 kg	Suspensión MIN	12,6 kg
Lecitina	840,2 g	Cloruro sódico	127,4 g
Monoglicéridos	840,2 g	Sacarosa	77,6 kg
Carragenato	508,9 g	Fosfato tricálcico	2,5 kg
Caseinato	32,8 kg	Agua	167 kg
<b>Mezcla madre OSV</b>		<b>Sol. madre WSF</b>	
Premezcla DEK	83,39	Agua	31,7 kg
Vitamina A	7,1 g	Citrato de potasio	3,74 g
Ésteres de luteína (5%)	92 g	Premezcla UTM/TM	172,2 g
<b>Suspensión madre PIW</b>		<b>Premezcla WSV</b>	
Agua	530 kg	m-inositol	176,7 g
Caseinato	11,3 kg	Taurina	145,5 g
Proteínas de suero	11,9 kg	L-carnitina	34,92 g
Suspensión madre MIN		Cloruro de colina	638,7 g
Agua	18 kg	<b>Sol. madre ácido ascórbico</b>	
Goma de celulosa	1696 g	Agua	18,6 kg
Calcio HMB monohidrato	4,4kg	Ácido ascórbico	550,0g
Cloruro de magnesio	2,7 kg	KOH al 45%	341 g
Cloruro de potasio	1,0 kg	<b>Sol. madre vainilla</b>	
Citrato de potasio	2,7 kg	Agua	38,5 kg
Yoduro de potasio	0,25g	Aroma de vainilla	4,3 kg
Fosfato dipotásico	1,45 kg		

**Líquido nutritivo nº 4 (Suplemento nutritivo)**

5

Ingrediente	por 1.000kg	Ingrediente	por 1.000kg
Agua	c.s.	Cloruro de magnesio	558 g
Jarabe de maíz	33 kg	Aroma de vainilla	544 g
Maltodextrina	28 kg	Cloruro sódico	272 g
Sacarosa	19,4 kg	Carragenato	227 g
Caseinato	8,7 kg	Cloruro de colina	218 g
Calcio HMB monohidrato	5,7 kg	Premezcla UTM/TM	165 g
Aceite de cártamo alto oleico	4,1 kg	Cloruro de potasio	146 g
Aceite de canola	4,1 kg	Ácido ascórbico	145 g
Proteína de soja	3,7 kg	Citrato de sodio	119 g

ES 2 548 305 T3

Ingrediente	por 1.000kg	Ingrediente	por 1.000kg
Proteínas de suero	3,2 kg	Hidróxido de potasio	104 g
Caseinato	2,9 kg	Luteína (5%)	46 g
Aceite de maíz	2,0 kg	Premezcla WSV	33 g
Fosfato tricálcico	1,4 kg	Premezcla de vit. DEK	19 g
Citrato de potasio	1,3 kg	Vitamina A	3,7 g
Fosfato de magnesio	952 g	Yoduro de potasio	86 mcg
Lecitina	658 g		

**Líquido nutritivo 5 (Fórmula contra el asma y la alergia)**

Ingrediente	kg por 1000 kg	Ingrediente	kg por 1000 kg
Agua como ingrediente	c.s.	Vitamina E natural	0,645
Aceite de borraja	61,1	Fosfato tricálcico micronizado	0,631
Aceites marinos	53,4	Tocoferol-2 antioxidante	0,600
Aislado de proteína láctea	30,4	Taurina	0,456
Sacarosa	11,7	Vainilla	0,400
Conc. de proteína de leche	8,41	Sol. de sucralosa al 25%	0,375
Goma arábica	8,00	Sulfato de zinc	0,251
Calcio HMB monohidrato	5,7	Palmitato de ascorbilo	0,143
Lecitina de soja	4,77	Cloruro sódico	0,143
Goma de celulosa	4,00	Acesulfame-K	0,0750
Citrato de potasio	2,64	Sulfato cúprico	0,0177
Crema con aroma de naranja	2,50	FD&C Red #3	0,0150
Ácido ascórbico	1,13	B. caroteno al 30%	0,00992
Cúrcuma en polvo	1,00	Palmitato de vi. A	0,00315
Citrato de sodio	0,901	Molibdato de sodio	0,000529
Sol. de KOH al 45%	0,799	Selenato de sodio	0,000441
Aceite de naranja	0,750		

5

**Polvo nutritivo nº 6 (Fórmula para ejercicio)**

Nombre del ingrediente	Cantidades por 1000 kg	Nombre del ingrediente	Cantidades por 1000 kg
Concentrado de proteína de leche	282,051 kg	Cloruro de potasio	5,128 kg
Casenato de calcio	192,308 kg	Sal	3,205 kg
Maltodextrina	165,416 kg	Goma xantana	3,205 kg
Aislado de proteína láctea	138,782 kg	Bitartrato de colina, colina al 41%	2,782 kg
Chocolate holandés 10/12	76,932 kg	Acesulfame-K	2,718 kg
Crema en polvo de aceite de girasol	21,474 kg	Vainilla	1,923 kg
Aceite Myoplex premezclado	19,231 kg	Fosfato disódico anhidro	1,667 kg

Nombre del ingrediente	Cantidades por 1000 kg	Nombre del ingrediente	Cantidades por 1000 kg
Crema de chocolate	15,256 kg	MicroChill WPI	1,282 kg
Calcio HMB monohidrato	13,157 kg	Beta caroteno al 1% CWS	1,128 kg
Fibra de avena	10,897 kg	Sucralosa	692,3 g
Fosfato tricálcico	8,526 kg	Citrato de potasio 38% K	641,0 g
Premezcla de vitaminas y minerales	8,462 kg	Ácido alfa-cetoglutárico	321,0 g
Fosfato dipotásico	8,333 kg	Albúmina de huevo en polvo	321,0 g
Chocolate negro enriquecido	7,051 kg	L-glutamina	321,0 g
Carragenato CSM 2	6,474 kg	Taurina	321,0 g

### **Ejemplo comparativo I**

- 5 Un individuo de 28 años de edad que padece alergias estacionales recibió 0,25-1 g de HMB (Líquido nutritivo nº 5) cuatro veces a la semana durante un año. Los síntomas de las alergias estacionales se redujeron la siguiente primavera.

### **Ejemplo de trabajo I**

- 10 Un varón blanco de 30 años que normalmente suele padecer cuatro reagudizaciones de asma cada año recibió 1-10 g de HMB (Líquido nutritivo nº 5) cuatro veces a la semana durante un año. La frecuencia de reagudizaciones disminuyó a una vez al año.

### **Ejemplo comparativo II**

- 15 Una mujer de 45 años que se ha sometido a quimioterapia por cáncer de ovario recibió 2-10 g de HMB (Líquido nutritivo nº 5) cuatro veces a la semana durante un año. Un año después, el cáncer de ovario no ha regresado.

### **Ejemplo comparativo III**

- 20 Un varón de 50 años de edad con un diagnóstico y tratamiento para tumores renales recibió 750 mg de HMB (cápsulas) cuatro veces a la semana durante un año. Seis meses después, el tumor no se había diseminado a otras partes del organismo del individuo.

### **Ejemplo comparativo IV**

- 25 Una mujer de 42 años con un diagnóstico y tratamiento de melanoma recibió 1 g de HMB (Líquido nutritivo nº 1) cuatro veces a la semana durante un año. Seis meses después, el melanoma no se había diseminado a otras partes del organismo del individuo.

### **Ejemplo comparativo V**

- 30 Un varón de 37 años que padecía síntomas graves de estrés psicológico como resultado de una quemadura recibió 500 mg (Líquido nutritivo nº 1) de HMB cuatro veces a la semana durante un año. Un año después, los síntomas de estrés psicológico se habían reducido.

### **Ejemplo comparativo VI**

- 40 Una mujer de 29 años que padecía síntomas de estrés quirúrgico recibió 2200 mg de HMB (Líquido nutritivo nº 2) 7 veces a la semana durante dos meses. Dos meses después, los síntomas de estrés quirúrgico se habían reducido.

### **Ejemplo comparativo VII**

- 45 Un varón de 25 años que padecía estrés prequirúrgico recibió 200 mg de HMB (cápsulas) una vez al día durante tres semanas antes de la cirugía programada del individuo. Transcurridos los tres meses, los síntomas de estrés quirúrgico se habían reducido.

**Ejemplo de trabajo II**

5 Un varón de 24 años que padecía asma persistente moderada se sometió a ensayo para determinar el valor del porcentaje FEV<sub>1</sub> del individuo y se registró el valor. A continuación, el individuo recibió 5-10 g de HMB (Líquido nutritivo nº 5) cuatro veces a la semana durante un año. Un año después, el valor de FEV<sub>1</sub> del individuo no había disminuido y los síntomas del asma se habían reducido.

**Ejemplo de trabajo III**

10 Un varón de 33 años que padecía asma intermitente leve se sometió a ensayo para determinar el valor del porcentaje FEV<sub>1</sub> del individuo y se registró el valor del 83%. A continuación, el individuo recibió 1,5-6 g de HMB (Líquido nutritivo nº 5) cuatro veces a la semana durante un año. Un año después, el valor de FEV<sub>1</sub> del individuo permaneció por encima del 80% y los síntomas del asma se habían reducido.

15 **Ejemplo comparativo VIII**

20 Una mujer de 14 años con antecedentes familiares de alergias estacionales no muestra signos de padecer alergias estacionales. El individuo recibió 0,1-1,5 g de HMB (Líquido nutritivo nº 3) una vez al día durante 6 meses. Seis meses después, el individuo siguió sin mostrar signos de padecer alergias estacionales.

**Ejemplo de trabajo IV**

25 Un varón de 16 años con antecedentes familiares de asma no muestra signos de padecer alergias estacionales. El individuo recibió 250 mg de HMB (Líquido nutritivo nº 4) una vez al día durante 6 meses. Seis meses después, el individuo siguió sin mostrar síntomas de asma.

**Ejemplo comparativo IX**

30 Un varón de 72 años, tratado de forma convencional de neumonía, y después de su recuperación, recibió 250 mg de HMB (Líquido nutritivo nº 1) una vez al día durante 6 meses. Durante esos seis meses, el individuo no padeció ninguna infección del tracto respiratorio, incluyendo ninguna recurrencia de neumonía.

**Ejemplo comparativo X**

35 Un varón de 24 años de edad se está entrenando para el maratón de Nueva York. Durante su periodo de entrenamiento y en los tres meses posteriores al evento, toma dos raciones diarias de la Fórmula nutritiva nº 5 (que contiene 1 gramo de HMB por ración). A diferencia de su experiencia en años anteriores, no experimentó ninguna infección respiratoria durante este régimen de entrenamiento intenso (dichas infecciones reflejan la inmunosupresión conocida por estar asociada con programas de entrenamiento físico extremo).

40

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo que tiene asma o para su uso en la prevención del asma en individuos en riesgo de desarrollar asma, mediante la administración al individuo de una cantidad eficaz de dicho  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para modular un desequilibrio en la producción de citoquinas de tipo 1 y tipo 2, donde la relación de niveles de citoquina de tipo 1 a citoquina de tipo 2 está aumentada por la administración de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato.
- 10 2.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo de acuerdo con la reivindicación 1 donde el  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato se va a administrar como producto nutritivo que comprende además uno o más de grasa, proteínas, e hidratos de carbono.
- 15 3.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo de acuerdo con la reivindicación 1 donde la cantidad eficaz de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato está comprendida entre 0,5 g y 10 g por día.
- 20 4.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo de acuerdo con la reivindicación 1 donde el nivel de citoquinas de tipo 1 aumenta mediante la administración de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato sin un aumento de citoquinas de tipo 2.
- 25 5.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo de acuerdo con la reivindicación 1 donde la cantidad eficaz de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato es eficaz para mejorar los síntomas asmáticos.
- 30 6.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo de acuerdo con la reivindicación 1 donde la cantidad eficaz de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato es eficaz para prevenir una disminución en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>).
- 35 7.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo de acuerdo con la reivindicación 1 donde la cantidad eficaz de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato es suficiente para mantener el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) basal por encima del 80%.
8.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo de acuerdo con la reivindicación 1 donde la citoquina de tipo 1 es interferón- $\gamma$  o interleucina 2, y la citoquina de tipo 2 es interleucina 4.
9.  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilbutirato para su uso en el tratamiento del asma en un individuo de acuerdo con la reivindicación 1 donde la citoquina de tipo 1 es interferón  $\gamma$ , interleucina 2, o interleucina 12, y la citoquina de tipo 2 es interleucina 4, interleucina 5, interleucina 13, o interleucina 10.

**Fig. 1**  
**Efecto de HMB sobre las citoquinas de tipo 1: estímulo**  
**con CD3/CD28 24 h, n = 10**

\* p<0,05, muestra emparejada, prueba t bilateral, comparación con no HMB

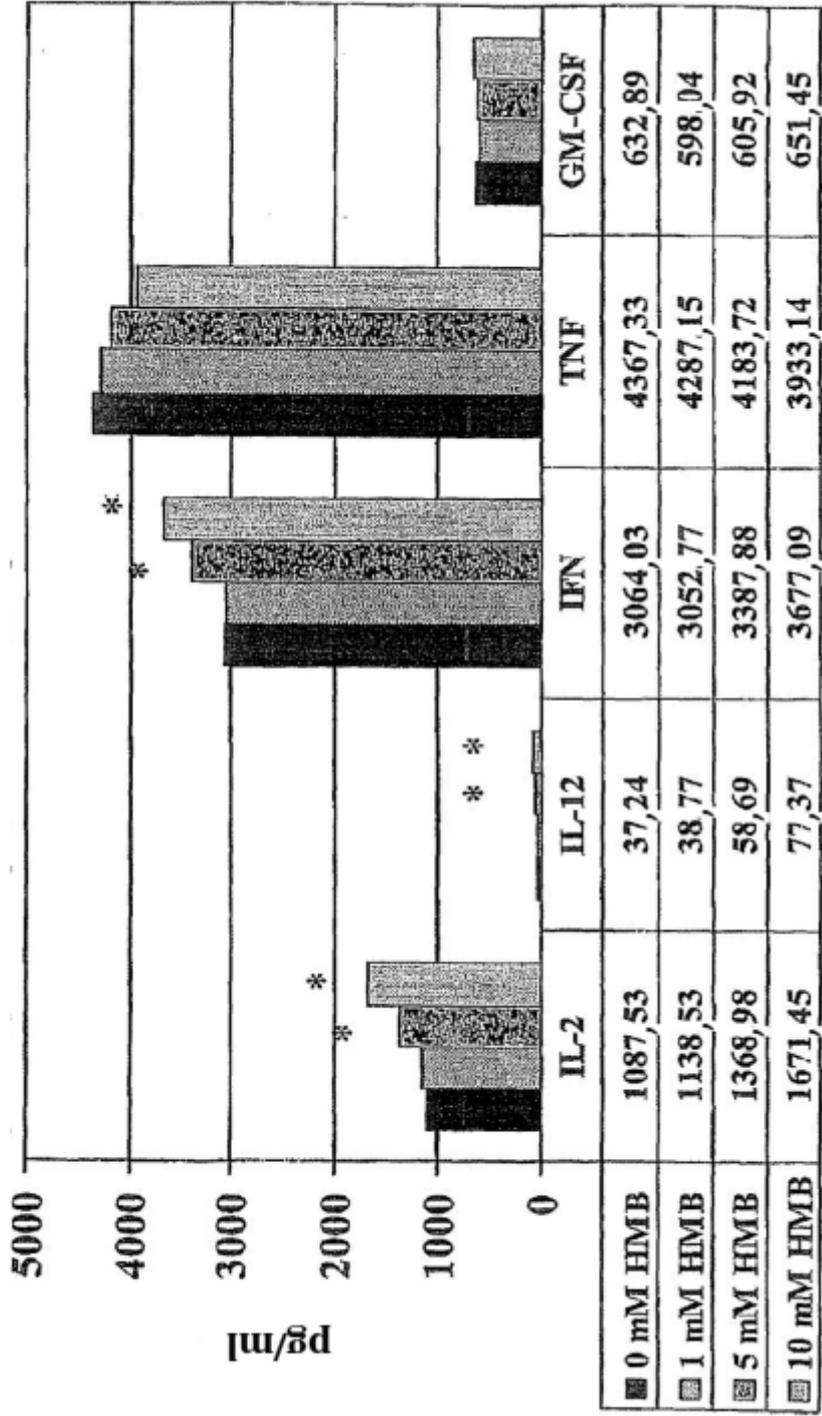


Fig. 2

**Efecto de HMB sobre las citoquinas de tipo 2: estímulo con CD3/CD28 24 h, n = 10**

\* p<0,05, muestra emparejada, prueba t bilateral, comparación con no HMB

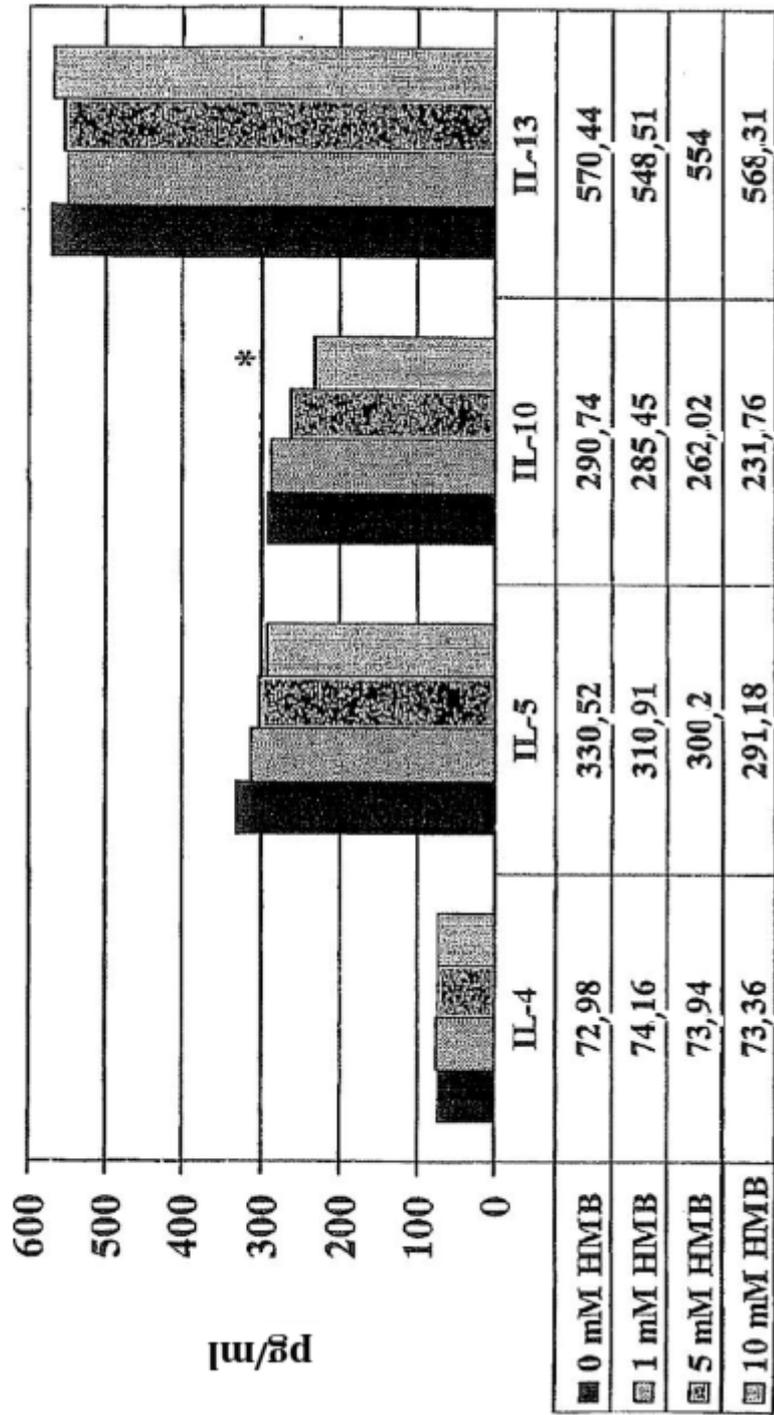
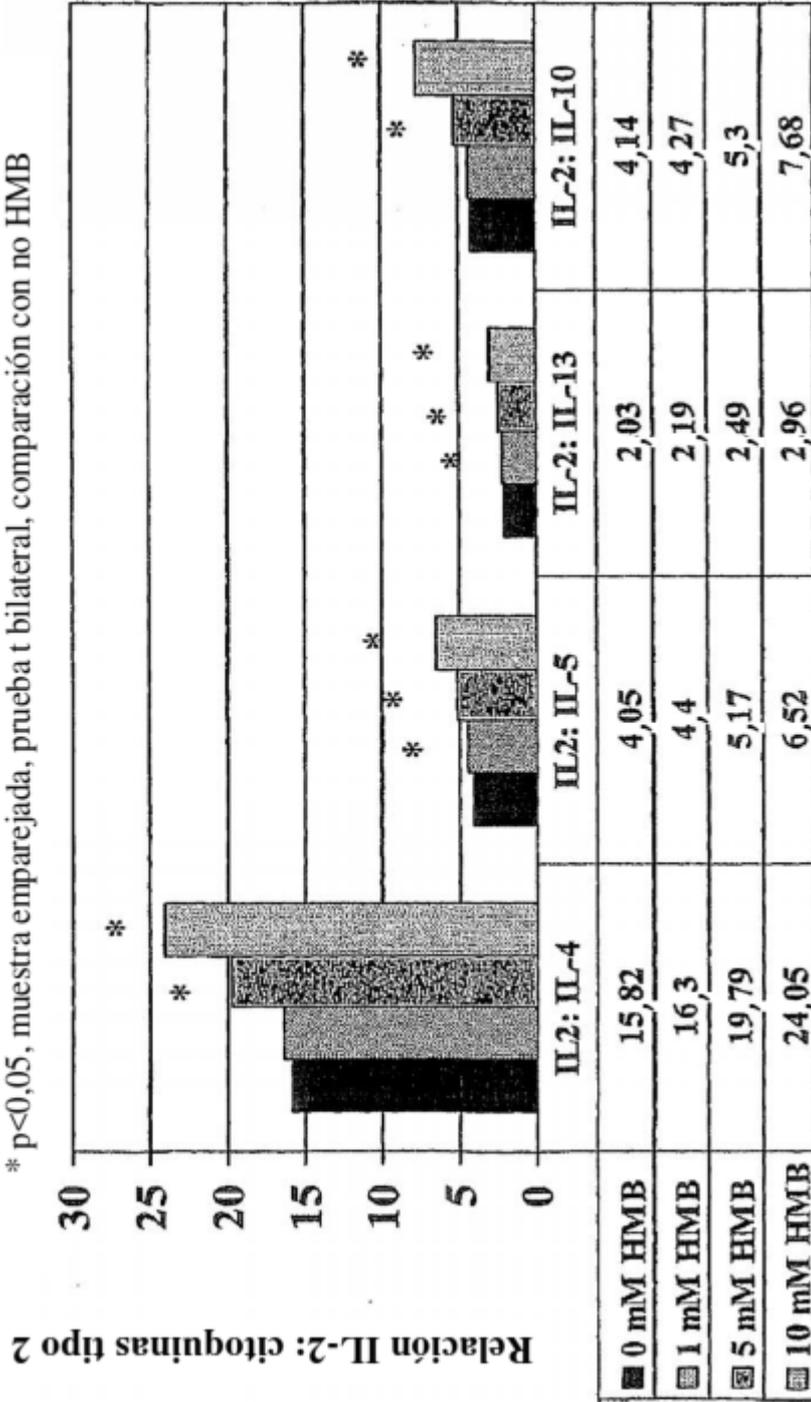


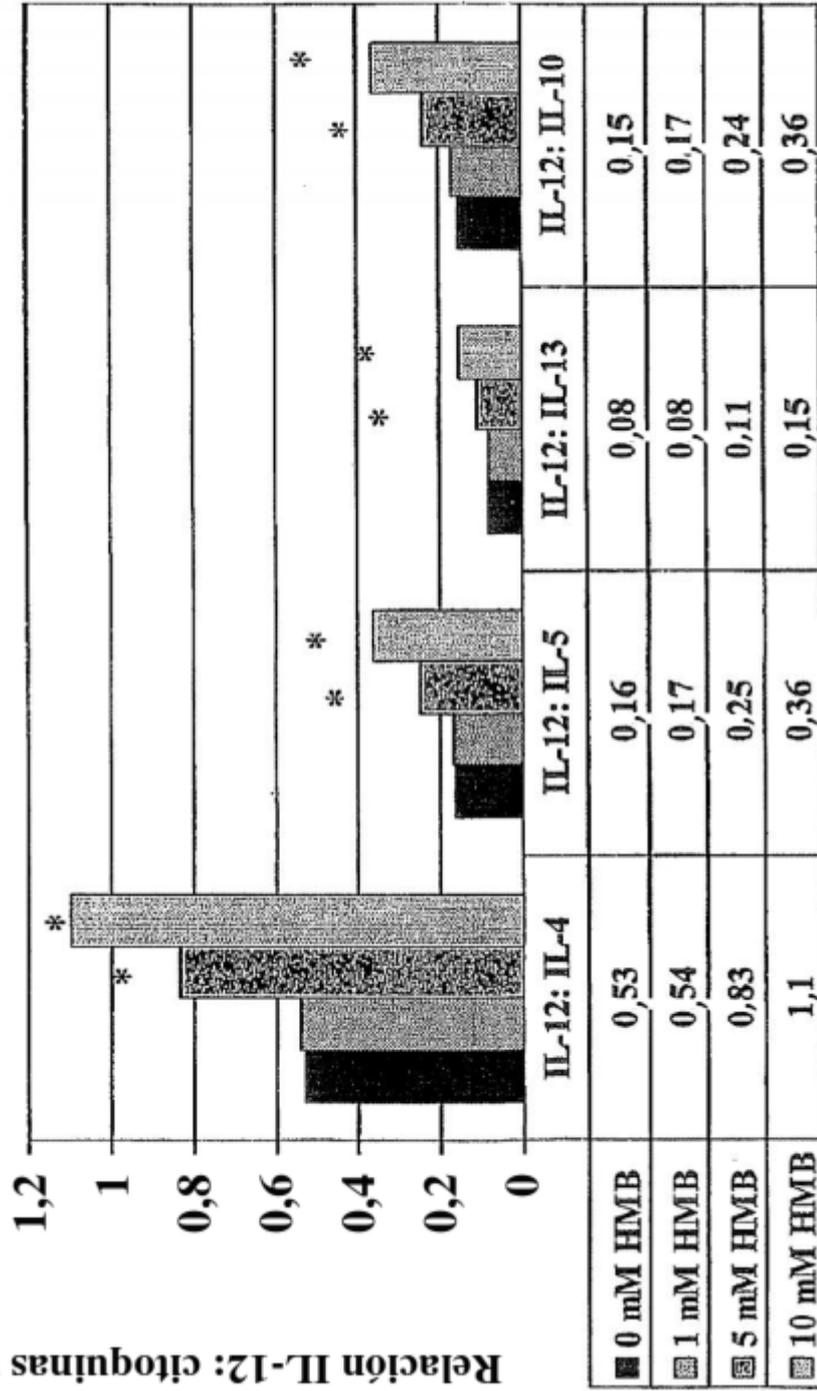
Fig. 3

**Efecto de HMB sobre la relación de IL-2 respecto a las citoquinas de tipo 2: estímulo con CD3/CD28 24 h, n = 10**

\* p<0,05, muestra emparejada, prueba t bilateral, comparación con no HMB



**Fig. 4**  
**Efecto de HMB sobre la relación de IL-12 respecto a las citoquinas de tipo 2: estímulo con CD3/CD28 24 h, n = 10**  
 \* p<0,05, muestra emparejada, prueba t bilateral, comparación con no HMB



**Fig. 5 Efecto de HMB sobre la relación de IFN $\gamma$  respecto a las citoquinas de tipo 2: estímulo con CD3/CD28 24 h, n = 10**  
 • p<0,05, muestra emparejada, prueba t bilateral, comparación con no HMB

