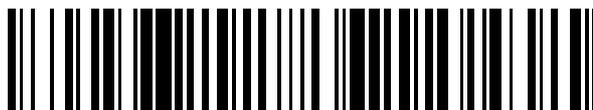


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 411 726**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7052 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A23L 1/052 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2008 E 08723875 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2222311**

54 Título: **Producto líquido que contiene nucleótidos/nucleósidos**

30 Prioridad:

20.12.2007 EP 07123811

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

08.07.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DE KORT, ESTHER JACQUELINE;
HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH;
GROENENDIJK, MARTINE y
KAMPHUIS, PATRICK JOSEPH GERARDUS
HENDRIKUS**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 411 726 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

Producto líquido que contiene nucleótidos/nucleósidos

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a un producto líquido nutricional, que contiene nucleótidos/nucleósidos que contienen uridina y a su preparación, y a su uso para la mejora de trastornos neurodegenerativos, preferiblemente para combatir el deterioro de la memoria y/o la disfunción cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o la demencia, y para promover o apoyar una función cerebral saludable.

Antecedentes de la invención

[0002] La pérdida de memoria, la demencia y la función cerebral reducida son problemas importantes, particularmente en las personas mayores. Se hace un gran esfuerzo para el tratamiento y/o la prevención de estos trastornos relacionados con el funcionamiento de nervio perjudicado. Las personas mayores de 50 años son particularmente propensas a desarrollar tales trastornos.

[0003] La EP-A-18000675 divulga una composición líquida para pacientes con Alzheimer que comprende monofosfato de uridina (UMP). Asimismo, la WO-A-2006/031683 enseña a administrar una composición que comprende una uridina para mejorar funciones neurológicas y cognitivas en un sujeto. La uridina, en particular en forma de UMP, es un nutriente que aumenta la síntesis y la liberación de neurotransmisores y la síntesis de membrana por células neuronales y células cerebrales. Se administran productos nutricionales que contienen uridina y altas concentraciones de macro y micronutrientes a pacientes mayores, con el objetivo de prevenir el deterioro de la memoria.

[0004] No obstante, cuando se dirige a este grupo de pacientes que frecuentemente se ven afectados por una reducción del apetito o trastornados por un comportamiento alimentario, tal producto nutricional debe cumplir varios requisitos. Debe ser fácilmente consumible, evitando así una ingesta insuficiente de los ingredientes activos. Para tal fin, se han hecho esfuerzos para un producto que sea de preferencia líquido con una viscosidad suficientemente baja para que se pueda tragar fácilmente.

Resumen de la invención

[0005] Es deseable administrar ingredientes activos a personas mayores y pacientes con Alzheimer en forma líquida. Además, es altamente deseable administrar los ingredientes activos en una forma de dosificación relativamente pequeña, de manera que la administración no interfiera con la ingesta nutricional normal. Adicionalmente, la palatabilidad es de máxima importancia para garantizar el cumplimiento de los requisitos de los productos que deben consumirse durante muchos días, semanas, meses o años.

[0006] Por lo tanto, sobre la base del conocimiento de que los nucleósidos/nucleótidos, particularmente los nucleótidos que contienen uridina, son usados ventajosamente por pacientes que sufren degradación de la memoria, los presentes inventores diseñaron una composición líquida que contiene monofosfato de uridina adecuado para la administración a personas mayores y pacientes con Alzheimer, es decir, una composición líquida preparada mediante la mezcla de ingredientes diferentes que incluye una gran cantidad de monofosfato de uridina, proteínas y preferiblemente también minerales.

[0007] No obstante, de forma imprevista, se formó sedimento en el producto líquido después de varias semanas. El sedimento es altamente indeseable ya que reduce el tiempo de conservación y la palatabilidad del producto, y puede suponer una ingesta de ingredientes activos en concentraciones diferentes. Es la primera vez que este problema se reconoce en la técnica para este tipo de producto, alto en nucleótidos y/o nucleósidos.

[0008] Lo más probable es que el sedimento se originara por una combinación de las altas concentraciones de fosfatos de uridina y minerales en la composición. El análisis del sedimento reveló que el sedimento contiene altas cantidades de calcio, supuestamente en forma de una sal orgánica insoluble, por ejemplo, citrato de calcio. El citrato de calcio se añade típicamente a la composición para incluir cantidades ventajosas de calcio en la composición. Por lo tanto, una solución sería reducir la adición de citrato de calcio o reemplazar el citrato de calcio por una sal cálcica diferente. No obstante, esto no parecía una opción. La adición de otra sales de calcio dio como resultado diferentes problemas, por ejemplo, la adición de una sal cálcica soluble dio como resultado la agregación de proteínas, lo que es altamente indeseable. La adición de fosfato cálcico (insoluble) tampoco era una opción, ya que daría como resultado ingesta indeseable de fósforo (es decir, los nucleótidos y frecuentemente las proteínas ya proporcionan cantidades altas de fósforo). La reducción de la adición de calcio daría lugar a una falta inaceptable de calcio en el producto. Por lo tanto, un problema particular que había que resolver era evitar la formación de sedimento manteniendo la palatabilidad y la liquidez del producto. Adicionalmente, el producto mostró una buena homogeneidad.

[0009] Sorprendentemente, se descubrió que la inclusión de un espesante que comprende celulosa, y posiblemente cualquiera de los espesantes seleccionados del grupo que consiste en goma xantano, goma gellan, alginato, goma

5 guar, goma garrofin, goma karaya, goma tragacanto, carragenina y sus mezclas derivadas, especialmente goma gellan y/o goma xantano, proporcionaba una solución ventajosa al problema. Se descubrió que la formación de partículas y la sedimentación posterior se evitaba si se agregaban estos espesantes al producto. Los inventores tienen la hipótesis de que debido a la alta viscosidad a baja velocidad de cizalladura las interacciones entre los minerales y, por lo tanto, la capacidad para formar partículas de sedimento se limita. Además, el presente estabilizador proporciona una baja viscosidad cuando se ingiere, dando lugar a una buena palatabilidad y una fácil ingesta para la persona mayor o el paciente con Alzheimer o con Parkinson. Esto se debe al adelgazamiento por cizalladura y/o las propiedades tixotrópicas del producto con estos espesantes.

10 [0010] Por lo tanto, los presentes inventores descubrieron que se puede proporcionar un producto líquido nutricional, que comprende nucleósido de uridina y/o nucleótido de uridina, que es fácilmente consumible y donde la sedimentación de sólidos se reduce o incluso se evita mediante el uso de espesantes, preferiblemente espesantes que muestran comportamiento de adelgazamiento por cizalladura o tixotrópico cuando se añaden a un líquido. La fórmula nutricional es vertible, sin embargo, es capaz de mantener los nucleótidos y los demás componentes, entre los que se encuentran las sales de colina, en suspensión sin la formación de un sedimento que no es fácilmente redispersable.

15 [0011] En otro aspecto más, la invención se refiere a una composición nutricional que comprende un nucleótido de uridina y un espesante que comprende al menos celulosa, caracterizada por el hecho de que el nucleótido proporciona más de 30 % en peso de la cantidad de fósforo que está presente en la composición total, y la composición comprende de 30 a 80 mg de fósforo por 100 kcal. La composición puede comprender además proteína, preferiblemente proteína intacta, y/o uno o más minerales.

Descripción detallada de la invención

25 [0012] En un aspecto, la presente invención proporciona una composición líquida para su uso en la prevención y/o el tratamiento del deterioro de la memoria, la disfunción cognitiva, la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o la demencia, dicha composición comprende: al menos 50 mg de nucleósido de uridina y/o nucleótido de uridina por 100 ml, entre 0,2 y 10 gramos de proteína por 100 ml y entre 0,05 y 3 % en peso de espesante, basado en el peso total de la composición, donde dicho espesante comprende al menos celulosa.

30 [0013] En otro aspecto más, la presente invención proporciona un líquido que comprende al menos 50 mg de nucleósido de uridina y/o nucleótido de uridina por 100 ml, entre 0,2 y 10 gramos de proteína por 100 ml y entre 0,05 y 3 % en peso de espesante, basado en el peso total de la composición, donde dicho espesante comprende al menos celulosa.

35 [0014] En otro aspecto más, la presente invención proporciona al menos 50 mg de nucleósido de uridina y/o nucleótido de uridina por 100 ml, entre 0,2 y 10 gramos de proteína por 100 ml y entre 0,05 y 3 % en peso de espesante, basado en el peso total de la composición, donde dicho espesante comprende al menos celulosa.

40 [0015] Las composiciones líquidas anteriormente mencionadas se caracterizan preferiblemente por el hecho de que tienen un factor de pérdida tan δ entre 0,1 y 100, según se mide en cualquier tensión en el rango de 1-100 % a 0,1 Hz y 20 °C.

45 [0016] La composición líquida se caracteriza preferiblemente por el hecho de que tiene (a) un contenido de nucleótido que proporciona al menos 25 % en peso del fósforo total de la composición, preferiblemente al menos 30 % en peso o (b) una proporción en peso de proteína a calcio de al menos 5, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente al menos 25.

50 [0017] En un aspecto, el nucleótido presente en la composición líquida proporciona al menos 25 % en peso del fósforo total de la composición, preferiblemente al menos 30 % en peso, más preferiblemente al menos 35 % en peso, más preferiblemente de 40 a 90 % en peso, de la forma más preferible de 50 a 85 % en peso.

55 [0018] En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición nutricional que comprende un nucleótido de uridina y una uridina espesante que comprende al menos celulosa, caracterizada por el hecho de que el nucleótido proporciona más de 30 % en peso, preferiblemente de 40 a 90, más preferiblemente de 50 a 85 % en peso, de la cantidad de fósforo que está presente en la composición total, y la composición comprende de 30 a 80 mg de fósforo por 100 kcal.

Espesante

60 [0019] La presente composición contiene un espesante que comprende al menos celulosa. La presente composición puede contener espesantes adicionales seleccionados del grupo que consiste en goma xantano, goma gellan, alginato, goma guar, goma garrofin, goma karaya, goma tragacanto, carragenina y sus mezclas derivadas,

65 [0020] preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en goma xantano, goma gellan. Estos espesantes tienen preferiblemente adelgazamiento por cizalladura y/o propiedades tixotrópicas que se consideran beneficiosos para el

producto. Según una forma de realización preferida, la presente composición contiene al menos 70 % en peso de celulosa, basado en el peso total de espesante.

5 [0021] La presente composición contiene entre 0,05 y 3 % en peso de celulosa y opcionalmente uno o más de los espesantes anteriormente mencionados, basado en el peso total de la composición, preferiblemente 0,1-2 % en peso, más preferiblemente 0,3-1 % en peso.

10 [0022] Uno de los espesantes adicionales preferidos es la goma xantano de polisacárido. Su estructura consiste en dos unidades de β -D-glucosa enlazadas a través de las posiciones 1 y 4. La cadena lateral consiste en dos ácidos de manosa y un ácido glucurónico, así, la cadena consiste en módulos de repetición de cinco unidades de azúcar. La cadena lateral se enlaza a cualquier otra glucosa de la estructura en la posición 3. Aproximadamente la mitad de las unidades de manosa terminal tienen un grupo de ácido pirúvico enlazado como un cetil en sus posiciones 4 y 6. La otra unidad de manosa tiene un grupo acetílico en la posición 6. Se prefiere usar goma xantano que tiene comportamiento pseudoplástico y que es estable en un amplio rango de temperaturas y pH.

15 [0023] La goma gellan es un tetrasacárido lineal 4)-L-rhamnopiranosil-(α 1 \rightarrow 3)-D-glucopiranosil-(β -1 \rightarrow 4)-D-glucuronopiranosil-(β -1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil-(β -1 \rightarrow con sustituyentes de O(2) L-glicerilo y de O(6) acetilo en la glucosa 3-enlazada. Es un exopolisacárido bacteriano que se prepara comercialmente de modo similar a la goma xantano.

20 [0024] Preferiblemente, la presente composición contiene entre 0,05 y 3 % en peso de celulosa, basado en el peso total de la composición, preferiblemente 0,1-2 % en peso, más preferiblemente 0,3-1 % en peso. La celulosa es un homopolímero lineal de unidades de anhidroglucosa enlazadas entre sí por enlaces glicosídicos beta-D-1,4. Se prefiere seleccionar celulosa del grupo que consiste en celulosa de alta viscosidad y derivados de celulosa como celulosa de hidroxietilo, metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), celulosa microcristalina (MCC) y metilcelulosa. Se descubrió que se obtuvieron excelentes resultados en términos de estabilidad utilizando grandes cantidades de celulosa microcristalina de éter de celulosa no iónica.

25 [0025] En este contexto es importante diferenciar entre la ralentización de la precipitación de partículas ya formadas y/o el aumento de la viscosidad, por una parte, y una reducción en el índice y/o la prevención de la formación de partículas, por otra. En el presente caso, es menos importante estabilizar partículas ya suspendidas. Después de todo, en tal caso, la formación de precipitados seguirá produciéndose ya que, con el tiempo, las partículas que tienen una masa mayor alcanzarán el fondo del embalaje. Para resolver el problema de la invención, en un aspecto principal, el espesante evita y/o reduce la formación de las partículas y así reduce la formación de un sedimento en el fondo de un embalaje.

30 [0026] Debido a la solubilidad en agua limitada y/o la dispersabilidad del éter de celulosa no iónica, se prefiere que la composición de la invención contenga, además, una cantidad importante de un polisacárido polimérico aniónico. En una forma de realización preferida, el polisacárido aniónico se selecciona del grupo que consiste en goma guar, carboximetilcelulosa, hemicelulosa, pectina, alginato, harina de konjac, psyllium, gomas de tragacanto, xantano, karaya, chí, wellan, ghatti u okra, o los hidrolizados de estos de oligo o policarbohidratos. Estos polisacáridos aniónicos facilitan la producción de un producto alimenticio acuoso estable, en particular un producto líquido tratado con calor o esterilizado que comprende nucleótidos y una o más proteínas. El polisacárido polimérico aniónico, tal como goma guar o una celulosa aniónica, mejora la estabilidad del sistema acuoso y evita la aglomeración de celulosa. En una forma de realización, se prefiere el uso de una celulosa aniónica, preferiblemente carboximetilcelulosa (CMC).

35 [0027] En una forma de realización preferida, la composición líquida contiene una mezcla de MCC y un polisacárido polimérico aniónico, preferiblemente CMC. La composición líquida preferiblemente comprende 0,05-3,0 % en peso de una mezcla de celulosa microcristalina (MCC) y un polisacárido polimérico aniónico, basado en el peso total de la composición, preferiblemente 0,3-1,0 % en peso. La proporción en peso relativa de celulosa no iónica al polisacárido polimérico aniónico es preferiblemente al menos 3:1, más preferiblemente entre 4:1 y 9:1. En una forma de realización, se prefiere que al menos 70 % en peso, más preferiblemente 75-90 % en peso de los espesantes de celulosa presentes en la composición sea proporcionado por MCC. Frecuentemente, MCC se comercializa revestido con CMC o goma de celulosa. En la forma de realización más preferida, el resto está formado a partir de CMC. Candidatos adecuados son Avicel-plus- BV2312 y Vivapur MCG591F, disponibles comercialmente de FMC biopolymers y Rettenmaier, respectivamente. Se reportan resultados particularmente buenos para el segundo.

40 [0028] Además se ha descubierto que se obtuvieron características óptimas con espesantes que tienen un cierto tamaño de partícula. Preferiblemente, el presente espesante es una mezcla de partículas donde al menos 50 % en peso de las partículas tienen un tamaño de partícula entre 20 y 200 micrómetros. Los tamaños de partícula de espesante mayores evitan que se produzca sedimentación en escalas de tiempo más largas.

45 [0029] Los inventores han descubierto que la cantidad de uno o varios espesantes de celulosa en la composición líquida es preferiblemente más de 0,05 % en peso, más preferiblemente al menos 0,1 % en peso, más preferiblemente al menos 0,3 % en peso, basado en el peso total de la composición. Se cree que a estas concentraciones se construye una red débil tridimensional que mantiene eficazmente los componentes en la matriz líquida, cuyo resultado es que no se puede formar sedimento. Para controlar la viscosidad de la composición, se prefiere que la composición contenga menos de 1,0 % en peso, más preferiblemente menos de 0,8 % en peso del espesante o espesantes de celulosa.

[0030] Además de la celulosa, espesantes de gellan y/o xantano, se prefiere que la composición nutricional líquida sea baja en otros agentes espesantes, es decir, sustancias que se conocen por aumentar la viscosidad de una composición sin modificar sustancialmente sus otras propiedades, tal como el sabor. Se prefiere que la composición comprenda menos de 0,1 % en peso, más preferiblemente menos de 0,05 % en peso de otros espesantes alimenticios, de la forma más preferible ninguno en absoluto. En una forma de realización, la proporción en peso de espesantes diferentes de la celulosa y del xantano en la suma de celulosa y espesantes de xantano de la presente invención es inferior a 0,1, preferiblemente inferior a 0,01, más preferiblemente es 0. Más preferiblemente, el peso de espesantes diferentes de la celulosa en la suma de los espesantes de celulosa en peso presente en la composición es inferior a 0,1, más preferiblemente inferior a 0,01, de la forma más preferible es 0.

Características físicas

[0031] La composición se caracteriza preferiblemente por su comportamiento reológico. A ello, las mediciones de viscosidad se realizan utilizando la geometría "cup and bob" o la geometría cono y plato. Una prueba se puede analizar adecuadamente usando un reómetro MCR 300 (Anton Paar Physica, Graz, Austria).

[0032] Los viscosímetros "cup and bob" trabajan definiendo el volumen exacto de muestra que se debe cortar dentro de una célula de prueba, el par requerido para conseguir una determinada velocidad rotacional es medida y fijada. Hay dos geometrías tradicionales en los viscosímetros "cup and bob", conocidos como los sistemas "Couette" o "Searle", que se diferencian según gira el cilindro exterior o el interior. Cualquiera de los dos se puede utilizar para determinar el módulo de almacenamiento G' , el módulo de pérdida G'' y el factor de pérdida con tensión entre 1- 100 % a 0,1Hz a 20 °C. El factor de pérdida $\tan \delta = G''/G'$. Al medir G' y G'' la resistencia de la estructura se evalúa de este modo. El módulo de almacenamiento y el módulo de pérdida se pueden determinar adecuadamente usando un cilindro masivo de copa DG 26.7 (Anton Paar Physica, Graz, Austria). Estas mediciones de barrido de amplitud pueden llevarse a cabo con una tensión de 0,01-1000 % y velocidad de cizalladura de $10s^{-1}$. Se agregan muestras preferiblemente a la copa al menos 10 minutos antes de comenzar las mediciones.

[0033] Se ha descubierto que se obtienen buenos resultados con G' mayor pero cercana a G'' , es decir $0,1 < \tan \delta < 100$. En tal caso, se ralentizará la sedimentación inmensamente o incluso se evitará. Con valores mayores, los consumidores apreciarían un sabor indeseado "tipo gel", que se puede describir como un poco pegajoso, resbaladizo o baboso. Se obtienen los mejores resultados con $\tan \delta < 10$, y más preferiblemente $\tan \delta$ es mayor de 0,2. El valor para $\tan \delta$ debería estar dentro del rango anteriormente mencionado en cualquier tensión entre 1 y 100 %, según se midió a 0,1 Hz de frecuencia y a 20 °C. En la gama de 1-100 % de tensión, se observa una relación sustancialmente lineal. Para fines comparativos, sin los presentes espesantes $G'' > G'$, lo que indica un producto de baja viscosidad con poca resistencia estructural. Tiene un carácter líquido puro y $\tan \delta > 1000$.

[0034] Incluso más preferiblemente, $\tan \delta$ también permanece en la gama de 0,1-100, preferiblemente mayor de 0,2, cuando se mide de forma similar, pero a tensión 100-1000 %.

[0035] La composición para su uso según la invención tiene preferiblemente una baja viscosidad, preferiblemente una viscosidad entre 1 y 100 mPa.s medida a una velocidad de cizalladura de 100 sec^{-1} a 20 °C. Se deben evitar las viscosidades altas, ya que éstas frecuentemente están asociadas a características de sensación en boca inaceptables y dificultad para su ingesta por el grupo objetivo, por ejemplo, personas mayores y pacientes con Alzheimer. Más preferiblemente, la presente composición se proporciona preferiblemente en forma de bebida que se puede ingerir a través de una pajita que hace que el producto sea incluso más fácil de ingerir y mejora la adaptabilidad. En una forma de realización preferida, la presente composición tiene una viscosidad inferior a 80 mPas a una velocidad de cizalladura de 100 por seg a 20 °C, más preferiblemente de 1-40 mPas a una velocidad de cizalladura de 100 por seg a 20 °C. Estas mediciones de viscosidad se pueden realizar usando geometría de cono y plato. Los viscosímetros de "Cono y plato" usan un cono de ángulo muy poco profundo en escaso contacto con un plato plano. Con este sistema, la velocidad de cizalladura bajo el plato es constante hasta un grado modesto de precisión y de deconvolución de una curva de flujo; un gráfico de tensión de cizalladura (par) contra la velocidad de cizalladura (velocidad angular) produce la viscosidad de una manera directa.

[0036] Se prefiere que la presente composición cumpla las directrices del FSMP y, por lo tanto, contiene cantidades significativas de minerales y vitaminas. Por lo tanto, típicamente el producto tiene una osmolalidad de 300 a 800 mOsm/kg.

[0037] Para evitar el aumento de la viscosidad debido a la gelificación de proteína el pH del líquido se mantiene preferiblemente aproximadamente neutral, mientras que para una buena palatabilidad el pH es preferiblemente ligeramente ácido. La composición nutricional líquida tiene preferiblemente un pH en el rango de 5-7,5, más preferiblemente 6-7.

[0038] La composición nutricional líquida tiene preferiblemente un contenido de sustancia en seco en el rango de 10-40 % en peso, más preferiblemente 10-30 % en peso.

Nucleótidos/nucleósidos

5 [0039] La presente composición comprende nucleótidos de uridina y/o nucleótidos de uridina, preferiblemente nucleótidos. Se agregan nucleótidos al contenido de fósforo y, por lo tanto, causa problemas similares si el producto en el que éstos se agregan en cantidades altas también contienen proteína y calcio. Los nucleótidos son típicamente eficazmente absorbidos por el cuerpo. La composición líquida preferiblemente comprende 80-3000 mg de nucleótido y/o nucleósido por 100 ml de producto líquido, preferiblemente 100-2000 mg de nucleótido y/o nucleósido por 100 ml de producto líquido, más preferiblemente 200-1000 mg de nucleótido y/o nucleósido por 100 ml de producto líquido.

10 [0040] Preferiblemente, la composición líquida se caracteriza por el hecho de que comprende predominantemente nucleótidos sobre nucleósidos. Así, la proporción de masa de nucleótidos sobre nucleósidos es preferiblemente de más de 2,0, más preferiblemente de más de 4,0, de la forma más preferible de más de 10,0, en particular de más de 20. Estas proporciones son específicamente preferidas para productos líquidos con pH entre 2,0 y 8,0, más preferiblemente entre 5-7,5, más preferiblemente 5,5-7,5, de la forma más preferible 6-7.

15 [0041] Los presentes inventores han descubierto que la invención funciona particularmente bien cuando la composición comprende nucleótido de uridina o nucleósido de uridina, preferiblemente nucleótido de uridina, preferiblemente al menos un fosfato de uridina seleccionado de monofosfato de uridina (UMP), difosfato de uridina (UDP y trifosfato de uridina (UTP).

20 [0042] También, la presente composición puede comprender además nucleótido de citidina o nucleósido de citidina, preferiblemente nucleótido de citidina, preferiblemente al menos un fosfato de citidina seleccionado de monofosfato de citidina (CMP), difosfato de citidina (CDP) y trifosfato de citidina (CTP).

25 [0043] De la forma más preferible, la presente composición comprende UMP, ya que UMP es asimilada más eficazmente por el cuerpo. Adicionalmente, los inventores descubrieron sorprendentemente que UMP contribuye a la estabilidad del producto, dado que éste se enlaza al calcio y así reduce incluso más la agregación de proteína inducida por calcio.

30 [0044] Por lo tanto, la inclusión de UMP en el presente producto permite una alta eficacia en la dosis mínima y/o la administración de un bajo volumen al sujeto. Preferiblemente al menos 50 % en peso de la uridina de la presente composición es proporcionada por UMP, más preferiblemente al menos 75 % en peso, de la forma más preferible al menos 95 % en peso. La composición líquida comprende preferiblemente 0,08-3 g de uridina por 100 ml, preferiblemente 0,1-2 g de uridina por 100 ml día, más preferiblemente 0,2-1 g de uridina por 100 ml, donde la uridina es la cantidad acumulativa de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo y derivados de uridina acilada.

35 [0045] La presente composición líquida comprende preferiblemente 0,08-3 g de UMP por 100 ml de producto líquido, preferiblemente 0,1- 2 g de UMP por 100 ml de producto líquido, más preferiblemente 0,2-1 g por 100 ml de producto líquido. Preferiblemente se administra 1-37,5 mg de UMP por kilogramo de peso corporal al día.

40 [0046] Preferiblemente, la proporción en peso de uridina a citidina es mayor de 1,0, más preferiblemente al menos 2,0, de la forma más preferible mayor de 5,0. El término citidina, como se utiliza en este caso, se refiere a citidina y/o equivalentes de la misma. Aunque la citidina es un precursor de la uridina, que pasa la barrera cerebral de la sangre, es más eficiente y eficaz incluir uridina en la presente composición.

45 [0047] En una forma de realización preferida más, la presente composición no contiene preferiblemente altas cantidades de otros nucleótidos. Por lo tanto, preferiblemente la proporción en peso de adenosina/uridina de la presente composición está por debajo de 0,1, más preferiblemente por debajo de 0,01, de la forma más preferible es 0. Preferiblemente, la proporción en peso de guanosina/uridina de la presente composición está por debajo de 0,1, más preferiblemente por debajo de 0,01, de la forma más preferible es 0. Preferiblemente, la proporción en peso de inosina a uridina en la presente composición está por debajo de 0,1, más preferiblemente por debajo de 0,01, de la forma más preferible es 0.

Colina

55 [0048] La combinación de uridina con colina es particularmente eficaz en la mejora de los trastornos neurodegenerativos, particularmente en la mejora de la formación de membrana y la función de la memoria. Por lo tanto, preferiblemente la presente composición contiene un componente seleccionado del grupo que consiste en colina (incluyendo sales de colina, por ejemplo, cloruro de colina) citicolina, citidilcolina y fosfatidilcolina, más preferiblemente colina y/o fosfatidilcolina, más preferiblemente colina. El suministro de colina con la dieta aumenta la colina en plasma e impide así o ralentiza la descomposición de membrana, y aumenta nueva síntesis de membrana. El uso de los donantes de metilo seleccionados aumentará el número de pacientes que responden a la terapia. Especialmente las personas mayores, en particular las personas mayores frágiles, se benefician de la inclusión de la colina seleccionada.

65 [0049] La inclusión de colina, no obstante, proporciona desafíos adicionales con respecto a la sedimentación, ya que la inclusión adicional de sales tales como cloruro de colina aumenta más el riesgo de formación de sedimento. Se

ES 2 411 726 T3

descubrió que también cuando se incluía colina (sal) en la presente composición con espesante no se formaba ningún sedimento.

5 [0050] La presente composición comprende preferiblemente de 50 mg a 3 gramos de colina por 100 ml de la fórmula líquida, preferiblemente 200 mg-1000 mg de colina por 100ml. La composición de colina comprende preferiblemente cloruro de colina.

Mineral

10 [0051] Para satisfacer importantes requisitos nutricionales, la presente composición líquida contiene cationes bivalentes, particularmente calcio. Preferiblemente la presente composición líquida contiene 10-150 mg de calcio por 100 kcal, preferiblemente 40-100 mg de calcio por 100 kcal. Alternativamente o adicionalmente, se prefiere que la composición líquida contenga 10-150 mg de calcio por 100 ml, más preferiblemente 40-100 mg de calcio por 100 ml. El calcio causa problemas particulares de agregación de proteínas. Por lo tanto, la presente composición comprende preferiblemente 15 una fuente de calcio insoluble. En una forma de realización preferida, la sal o sales cálcicas usadas en la presente composición tienen una solubilidad por debajo de 0,15, más preferiblemente por debajo de 0,1, incluso más preferiblemente por debajo de 0,06 gramos por 100 ml de agua (desmineralizada) a 20° C y pH 7.

20 [0052] La sal cálcica se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en carbonato cálcico, sulfato de calcio, citrato de calcio (por ejemplo, citrato monocálcico o citrato tricálcico), una sal cálcica revestida con una sustancia que tiene solubilidad limitada en el agua a pH 7 y es soluble en un pH por debajo de aproximadamente 5 (en adelante denominada sales de calcio revestidas) y sus mezclas derivadas. Ejemplos de recubrimientos y métodos para preparar sales de calcio revestidas se dan en la W00/038829. Preferiblemente la presente composición comprende citrato de calcio.

25 [0053] En determinadas formas de realización, particularmente para las composiciones que contienen cantidades bajas de nucleótidos o nucleósidos, es deseable añadir sales de fosfato. La sal de fosfato se puede añadir para proporcionar los requisitos minerales a un paciente. Preferiblemente la presente composición contiene sales de fosfato de sodio, potasio, calcio y/o magnesio. La composición preferiblemente comprende de 30 a 80 mg de fósforo por 100 kcal.

30 LC-PUFA

[0054] La presente composición contiene preferiblemente ácido docosahexaenoico (22:6 ω -3 DHA), y/o ácido eicosapentanoico (20:5 ω -3 EPA). La presente composición líquida contiene preferiblemente 100-5000 mg (DHA+EPA) 35 por 100 ml, más preferiblemente 500-3000 mg por 100 ml. La presente composición contiene preferiblemente una cantidad muy baja de ácido araquidónico (AA; 20:4 ω -6). El ácido araquidónico se cree que contrarresta los efectos de la presente composición. Los presentes sujetos normalmente ingieren suficientes (precursores de) AA y/o los biosintetizan, y una dosis diaria en exceso puede estimular respuestas inflamatorias, inhibiendo las actividades diarias. Preferiblemente la proporción en peso DHA/AA en la presente composición es al menos 5, preferiblemente al menos 10, 40 más preferiblemente al menos 15. El presente método comprende preferiblemente la administración de una composición que comprende menos de 5 % en peso de ácido araquidónico, basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente por debajo de 2,5 % en peso. La proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3 en el presente producto está preferiblemente por debajo de 0,5, más preferiblemente por debajo de 0,2.

45 Proteína

[0055] La presente composición comprende proteína, preferiblemente proteína intacta. Las proteínas permiten la fabricación de productos sabrosos. Especialmente las personas mayores y los pacientes con AD se benefician de la proteína ya que ésta fortalece las habilidades motoras. Preferiblemente la presente composición comprende proteína de 50 leche. Preferiblemente la presente composición comprende una proteína seleccionada del grupo que consiste en proteína de lactosuero, caseína o caseinato. Preferiblemente la presente composición comprende caseinato, más preferiblemente la presente composición contiene al menos 70 % en peso, más preferiblemente al menos 90 % en peso de caseína y/o de caseinato basado en la proteína total.

55 [0056] Preferiblemente, las proteínas se incluyen en forma intacta (no hidrolizada), para obtener un producto sabroso. Tales proteínas de alto peso molecular aumentan la viscosidad del producto líquido termotratado, en comparación con las formas hidrolizadas. Los presentes inventores fueron capaces de hacer un producto aceptable, con buena palatabilidad y viscosidad limitada, mediante la aplicación de las medidas según la invención, evitando aún la precipitación.

60 [0057] Preferiblemente la presente composición contiene entre 0,2 y 7 gramos de proteína por 100 ml, preferiblemente, más preferiblemente entre 1 y 6 gramos de proteína por 100 ml, de la forma más preferible entre 2 y 5 gramos de proteína por 100 ml.

65 Otros componentes

5 [0058] Preferiblemente, la presente composición comprende preferiblemente fosfolípidos, preferiblemente 0,1-50 % en peso de fosfolípidos, basado en el peso total de lípidos, más preferiblemente 0,5-20 % en peso, más preferiblemente entre 1 y 5 % en peso, basado en el peso total de lípidos. Preferiblemente la presente composición contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol. La cantidad total de lípidos está preferiblemente entre 10 y 30 % en peso en la sustancia seca, y/o entre 2 y 6 g de lípido por 100 ml para una composición líquida. La inclusión de fosfolípidos mejora beneficiosamente la función de membrana, permitiendo así un funcionamiento mejorado de las diferentes partes del cerebro que desempeñan una función (principal) en la capacidad para desempeñar actividades diarias. Además, los fosfolípidos mejoran la estabilidad del presente producto.

10 [0059] Ventajosamente la presente composición contiene carbohidratos digeribles. Los carbohidratos digeribles influyen positivamente en las habilidades operativas del sujeto y tienen un efecto ventajoso además de los efectos de la presente composición que contiene uridina. La presente composición contiene preferiblemente entre 1 y 50 gramos de carbohidratos digeribles por 100 ml de un producto líquido, más preferiblemente entre 5 y 30 gramos por 100 ml, más preferiblemente 10-30 gramos de carbohidratos/100 ml. La cantidad total de carbohidratos digeribles está preferiblemente entre 25 y 80 % en peso en la sustancia seca, preferiblemente 40-80 % en peso.

15 [0060] Preferiblemente la presente composición contiene ácido(s) orgánico(s), preferiblemente de 0,5 a 10 % en peso de ácido orgánico, basado en el peso total de carbohidratos digeribles, más preferiblemente de 1,5 a 6 % en peso. Preferiblemente la presente composición contiene ácido cítrico, preferiblemente de 0,5 a 10 % en peso de ácido cítrico, basado en el peso total de carbohidratos digeribles, más preferiblemente de 1,5 a 6 % en peso.

20 [0061] Las personas que sufren neuropatías o problemas neurológicos frecuentemente experimentan problemas con la alimentación. Sus capacidades sensoriales y/o el control de los músculos se han comunicado, al igual que, en algunos casos, su ambición por aplicar hábitos alimenticios adecuados. Parte de estos pacientes pueden experimentar una pérdida general del apetito y una parte relativamente grande de este grupo de pacientes se volvió desnutrida. Preferiblemente el producto tiene una densidad energética de 0,8-4,5 kcal por g de la composición, más preferiblemente entre 0,9 y 2,5 kcal por ml.

25 [0062] Los productos nutricionales líquidos preferiblemente tienen un tiempo de conservación largo. No obstante, el aumento del tiempo de conservación mediante tratamientos con calor frecuentemente produce desestabilización de los productos y/o de la palatabilidad, generando un producto que es inaceptable. El presente producto líquido se puede someter a tratamiento térmico sin efectos secundarios adversos importantes. Por lo tanto, la presente composición líquida es preferiblemente termotratada, más preferiblemente la composición se somete a un proceso de esterilización. En una forma de realización preferida, la presente composición se somete a un tratamiento de temperatura ultra alta (proceso UHT). Tal proceso UHT se aplica preferiblemente en línea, es decir, antes de que el producto líquido se introduzca en el embalaje de la unidad de venta.

30 Aplicación

35 [0063] La invención se refiere particularmente a la composición líquida definida anteriormente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en deterioro de la memoria y/o disfunción cognitiva, enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o demencia. En el contexto de la invención, "demencia" se entiende especialmente como "demencia senil". La demencia senil o demencia se considera que incluye la enfermedad de Alzheimer (AD). La invención también se refiere al uso de la composición mencionada anteriormente para promover o apoyar la función cerebral saludable.

40 [0064] La composición es particularmente útil para el control dietético de sujetos que sufren trastornos neurodegenerativos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en deterioro de la memoria y/o disfunción cognitiva, enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o demencia.

45 [0065] El presente método comprende preferiblemente la administración de entre 25 y 500 ml de la presente composición, preferiblemente entre 50 y 250 ml, preferiblemente entre 75 y 150 ml. Preferiblemente se administra una vez al día. Volúmenes relativamente limitados son fáciles de ingerir para los grupos de pacientes objetivo, por ejemplo personas mayores y pacientes con AD.

50 [0066] La invención también se refiere a la composición anteriormente definida para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la degradación de la memoria, particularmente el tratamiento y/o la prevención de la degradación de la memoria asociada a la edad (AAMI), degradación cognitiva moderada (DCL), deterioro significativo de la memoria episódica, demencia prodrómica y/o Alzheimer prodrómico, y/o al tratamiento de personas mayores con deterioros de la memoria y/o cognitivos.

55 [0067] También es un objetivo de la invención proporcionar la composición anteriormente definida para su uso en la prevención y/o el tratamiento de uno de los trastornos mencionados anteriormente o para apoyar la salud cerebral en un sujeto que lo necesita, mediante la administración a dicho sujeto de la composición líquida, tal y como se ha definido anteriormente. El paciente es preferiblemente una persona mayor de 50 años.

Ejemplo 1: Sedimentación del producto que contiene UMP sin espesante (ejemplo comparativo)

5 [0068] Una fórmula líquida que contiene por 100 ml: energía 100 kcal, proteína 3,06 g (caseína, lactosuero 80/20),
 10 carbohidratos 13,3 g (maltodextrinas, sacarosa), grasa 3,73 g (aceite de pescado, fosfolípidos) que comprenden 0,96 g
 de DHA y 0,24 g de EPA, monofosfato de uridina 0,5 g (sal disódica), colina 0,32 g, vitamina E 32 mg de alfa tocoferol,
 15 vitamina C 64 mg, selenio 48 mcg, vitamina B6 0,8 mg, ácido fólico 0,32 mg, vitamina B12 2,4 mcg, magnesio 20 mg,
 zinc 1,2 mg, manganeso 0,3 mg, molibdeno 10 mcg, 0,1 g de Na, 0,15 g de K, 0,12 g de Cl, 80 mg de Ca, 70 mg de P,
 20 1,6 mg de Fe, 27 mcg de I, 0,18 mg de Cu, 6,7 mcg de Cr, 0,1 mg de F, 0,16 mg de vit A, 0,15 mg de B1, 0,16 mg de
 B2, 1,8 mg de B3, 0,53 mg de B5, 0,7 mcg de D, 4,0 mcg de biotina y 5,3 mcg de vitamina K se evaluó para formación
 de sedimento. Sorprendentemente, el producto se evaluó negativo para formación de sedimento tras la incubación
 durante 0 meses, formación de sedimento menor después de 1 mes, formación de sedimento significativo después de
 dos meses y cantidades altas de partículas de sedimento grandes después de 4 meses (véase Tabla 1).

15 TABLA 1

Tiempo (meses)	Temperatura de incubación (°C)	Formación de sedimento (visual tras criba con criba de 150 micras)
0	20	--
1	37	+/-
2	20	+
4	37	++
5	37	++

Ejemplo 2: Sedimentación del producto que contiene UMP con diferentes concentraciones de espesante

20 [0069] Se evaluó el producto descrito en el ejemplo 1 para formación de sedimento usando diferentes concentraciones
 de espesante (Avicel-plus- BV2312 (mezcla de 85-92 % en peso de goma de celulosa y 8-15 % en peso de CMC). Se
 descubrió que ya las cantidades relativamente pequeñas de espesante evitaban la sedimentación (véase Tabla 2). Se
 25 evaluó la sedimentación usando una criba de 150 micras.

TABLA 2

Tiempo (meses)	Temperatura de incubación (°C)	Concentración espesante (p/p)					
		0,0%	0,10%	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%
0	20	--	--	--	--	--	--
1	37	++	+	--	--	--	--
2	37	++	+	--	--	--	--
4	20	++	--	--	--	--	--

30 **Ejemplo 3: Una fórmula líquida con la composición según el Ejemplo 1 y 0,4 g de Vivapur MCG591F (mezcla de 85-91 % en peso de goma de celulosa y 9-15 % en peso de CMC) por 100 ml de agua.**

[0070] Las propiedades reológicas de la fórmula que contiene espesante en cuanto al factor de pérdida tan δ fue de
 35 aproximadamente 1, incluso después de varios meses. G' y G'' fueron entre 10^3 y 10^4 . El equivalente correspondiente
 libre de espesantes muestra valores de 10^{-3} , 1 y 10^4 para el módulo de almacenamiento, el módulo de pérdida y el factor
 de pérdida, respectivamente.

[0071] Estos números aproximadamente se obtuvieron en todo el rango de 1-100 % de tensión a 0,1 Hz y 20 °C, usando
 un viscosímetro "cup and bob" (geometría de cilindro) tipo Physica Couette (Physica US200, USA).

40 [0072] El producto que contiene espesante se evaluó para la formación de sedimentos a lo largo del tiempo. No se
 produjo ninguna formación de sedimento durante un periodo de incubación de 8 meses (a 20°C y 37°C). Esto es
 indicativo de la solución ventajosa que proporciona la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Composición líquida para su uso en la prevención y/o el tratamiento del deterioro de la memoria y/o de la disfunción cognitiva, de la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o de la demencia, dicha composición incluye:
- 5 (i) al menos 50 mg de nucleósido de uridina y/o nucleótido de uridina por 100 ml;
- (ii) entre 0,2 y 10 gramos de proteína por 100 ml; y
- 10 (iii) entre 0,05 y 3 % en peso de espesante, basado en el peso total de la composición,
- donde dicho espesante comprende al menos celulosa.
2. Composición líquida para su uso según la reivindicación 1, donde dicha composición comprende una mezcla de celulosa microcristalina (MCC) y un polisacárido polimérico aniónico, preferiblemente 0,05-1,0 % en peso de dicha mezcla, basado en el peso total de la composición.
- 15
3. Composición líquida para su uso según la reivindicación 2, donde dicho polisacárido polimérico aniónico es carboximetilcelulosa (CMC).
- 20
4. Composición líquida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde (a) dicho nucleótido proporciona al menos 30 % en peso del fósforo total de la composición o (b) la proporción en peso proteína a calcio es al menos 5, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente al menos 25.
- 25
5. Composición líquida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha composición tiene un contenido de sustancia seca entre 10 y 40 %.
6. Composición líquida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos una celulosa seleccionada del grupo que consiste en celulosa de alta viscosidad y derivados de celulosa como celulosa de hidroxietilo, metilcelulosa de hidroxipropilo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina y metilcelulosa.
- 30
7. Composición líquida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende monofosfato de uridina (UMP) en una cantidad de 0,08-3 g por 100 ml.
- 35
8. Composición líquida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 50 mg a 3 gramos de colina por 100 ml, dicha colina preferiblemente en forma de cloruro de colina.
9. Composición líquida que incluye:
- 40 (i) al menos 50 mg de nucleósido de uridina y/o nucleótido de uridina por 100 ml;
- (ii) entre 0,2 y 10 gramos de proteína por 100 ml; y
- (iii) entre 0,05 y 3 % en peso de espesante, basado en el peso total de la composición,
- 45 donde dicho espesante comprende al menos celulosa.
10. Composición líquida para su uso según las reivindicaciones 1-8 o según la reivindicación 9, donde dicho espesante comprende al menos 70 % en peso de celulosa, basado en el peso total de espesante.
- 50
11. Composición líquida para su uso según las reivindicaciones 1-8 o según las reivindicaciones 9-10, donde la composición tiene un factor de pérdida tan δ entre 0,1 y 100, según se mide en cualquier tensión en el rango de 1-100 % a 0,1 Hz y 20 °C.
- 55
12. Composición líquida para su uso según las reivindicaciones 1-8 o según las reivindicaciones 9-11, que comprende entre 10 y 150 mg de calcio por 100 kcal.
13. Composición líquida para su uso según las reivindicaciones 1-8 o según las reivindicaciones 9-12, donde dicho nucleótido proporciona al menos 30 % en peso del fósforo total de la composición.
- 60
14. Composición nutricional que comprende un nucleótido de uridina y un espesante que comprende al menos celulosa, **caracterizada por el hecho de que** el nucleótido proporciona más de 30 % en peso de la cantidad de fósforo que está presente en la composición total, y la composición comprende de 30 a 80 mg de fósforo por 100 kcal.
- 65
15. Composición nutricional según la reivindicación 14, que comprende además proteína y/o un mineral, preferiblemente comprende proteína intacta.

16. Composición líquida para su uso según las reivindicaciones 1-8 o según las reivindicaciones 9-13, que se ha sometido a un tratamiento de temperatura ultra elevada (UHT).