



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 258 923**

21 Número de solicitud: 200500408

51 Int. Cl.:
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
C07K 14/575 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **23.02.2005**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2006**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.09.2006

71 Solicitante/s: **Universitat de Les Illes Balears**
Ctra. de Valldemossa, Km. 7,5
Edifici Son Lledo
07071 Palma de Mallorca, Balears, ES

72 Inventor/es: **Palou Oliver, Andreu;**
Pico Segura, Catalina;
Oliver Vara, Paula;
Sánchez Roig, Juana y
Miralles Barrachina, Olga

74 Agente: **Ungría López, Javier**

54 Título: **Uso de la leptina para la prevención del exceso de peso corporal y composición que contiene leptina.**

57 Resumen:

Uso de la leptina para la prevención del exceso de peso corporal y composición que contiene leptina.

La presente invención se refiere al uso de la leptina en la preparación de una composición ingerible para niños para la prevención del exceso de peso corporal, y a su vez, a dicha composición.

ES 2 258 923 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de la leptina para la prevención del exceso de peso corporal y composición que contiene leptina.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se engloba dentro del campo del control del peso corporal mediante composiciones que previenen el exceso de peso.

10 **Estado de la técnica anterior a la invención**

El exceso de peso corporal es un trastorno cada vez más frecuente en nuestras sociedades desarrolladas, y de hecho, se ha convertido en un importante problema, no sólo por tratarse de un problema estético, sino también por ser un problema de salud y fuente de otros problemas sociales y económicos. El exceso de peso va asociado a un mayor riesgo de desarrollar toda una serie de complicaciones como son: enfermedades respiratorias y cardíacas, diabetes, hipertensión, etc.

Una de las señales más importantes que intervienen en el mantenimiento del peso corporal es la leptina, una proteína circulante codificada por el gen *ob*, que fue identificado y clonado en 1994 [Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J. M. (1994). *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature 372: 425-432], y que se expresa principalmente en el tejido adiposo. En un primer momento la leptina fue considerada como una hormona anti-obesidad, ya que cuando el gen *ob* está mutado, es decir, en ausencia de leptina, los animales desarrollan obesidad y diabetes. Este es el caso de los ratones *ob/ob*, que carecen de leptina, y que tienen un fenotipo obeso y diabético. Cuando se administra leptina a estos ratones se produce un descenso de la ingesta y un aumento del gasto energético, lo cual conduce a una disminución de la grasa corporal, así como de la glucosa e insulina circulantes. Por tanto, en estos ratones y modelos similares, la leptina serviría para regular el tamaño de los depósitos grasos del organismo; de hecho, los niveles plasmáticos de esta proteína están directamente en relación con la masa adiposa, tanto en roedores como en humanos. Pero la administración de leptina a humanos obesos es inefectiva en la mayor parte de los casos.

Se sabe que la leptina liberada a la circulación en proporción a la masa adiposa lleva a cabo su efecto a nivel central, señalizando principalmente al hipotálamo los niveles de reservas grasas. De esta manera, y junto con acciones periféricas, la leptina produce una regulación adecuada de la ingesta y del gasto energético, ayudando así al organismo a mantener la grasa corporal dentro de un determinado margen. Sin embargo, la mayoría de los humanos obesos parecen ser resistentes a la acción directa de la leptina, producida principalmente en el tejido adiposo. Ocurre que la administración de esta hormona, si bien se ha demostrado efectiva al reducir el peso corporal y normalizar los desórdenes metabólicos en unos pocos individuos con un defecto funcional en el gen *ob*, no es efectiva, directamente, en la mayoría de los casos de obesidad.

Sin embargo, si bien inicialmente se creía que los adipocitos eran la principal fuente de leptina, hoy en día se sabe que la leptina también es sintetizada en otros tejidos no-adiposos como la placenta, el epitelio mamario, el músculo esquelético y el estómago [Smith-Kirwin, S. M., O'Connor, D. M., De Johnston, J., Lancey, E. D., Hassink, S. G. and Funanage, V. L. (1998). *Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk*. J Clin Endocrinol Metab 83:1810-1813; Wang, J., Liu, R., Hawkins, M., Barzilai, N. and Rossetti, L. (1998). *A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat*. Nature 393: 684-688.]. Hoy en día se sabe que, aparte de los efectos en la regulación del peso corporal, la leptina tendría otras múltiples funciones: detección de periodos de ayuno y posibilitación de las adaptaciones metabólicas pertinentes, regulación de la reproducción y del sistema inmunitario e interacción con otros mecanismos endocrinos y neurales.

En lo que respecta a la leptina no-adipocitaria, cabe destacar que se produce en cantidades considerables por el estómago de ratas adultas y de humanos, así como por el epitelio mamario, estando presente la leptina en la leche materna [Casabiell, X. *et al.* (1997). *Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake*. J Clin Endocrinol Metab 82: 4270-4273.]. En el estómago de roedores, durante el periodo pre- y neonatal, también aparece leptina, pero ésta no es de síntesis endógena, sino de origen materno, y procede, respectivamente, de las células del líquido amniótico y de las células de la glándula mamaria, que la han liberado y ha sido absorbida por la mucosa gástrica inmadura. De hecho, no es hasta finales de la segunda semana de vida cuando la producción de leptina endógena predomina sobre las fuentes externas.

Estos datos sugieren que la leptina tiene un importante papel en los estadíos tempranos de la vida neonatal como componente de la leche materna, pero, podemos decir que pese a su implicación en el mantenimiento adecuado del sistema de control del peso corporal, hasta el momento no se ha demostrado ningún efecto preventivo, a medio y largo plazo, de la administración de leptina en la ganancia de peso corporal.

65 **Descripción de la invención**

La presente invención se refiere al uso de la leptina en la preparación de una composición ingerible para lactantes y niños hasta la adolescencia, caracterizado porque comprende leptina en una proporción superior a 50 ng/kg de composición, para la prevención del exceso de peso corporal y/o sus complicaciones en edades posteriores. Dicha

leptina es preferentemente una leptina recombinante que puede proceder de diferentes especies, incluyendo la humana, pudiendo ser una leptina recombinante íntegra o parcialmente hidrolizada.

5 Asimismo, la presente invención se refiere al uso de la leptina en una composición, siendo dicha composición un producto alimenticio infantil.

10 Además, la presente invención se refiere al uso de dicha composición ingerible, caracterizado porque dicha composición es una leche en polvo para lactantes, o una leche maternizada líquida para lactantes. En una realización preferente, dicha composición ingerible es una pasta o papilla o una fórmula de continuación. En estos casos, la composición ingerible contiene una concentración de leptina de entre 0,1 y 30 $\mu\text{g/litro}$ de leche. En una realización preferente dicha concentración de leptina es de 2,5 $\mu\text{g/litro}$.

15 Por otra parte, el uso de la composición ingerible objeto de la presente invención está caracterizado porque la composición ingerible es un producto alimenticio infantil, o un suplemento dietético infantil. Además, la presente invención se caracteriza porque dicha composición ingerible en cualquiera de sus formas aporta una dosis de leptina de 25 a 60000 ng/diarios. En una realización preferente de la presente invención, dicho suplemento dietético aporta una dosis de 1650 ng diarios durante el primer mes de vida, 2300 ng diarios durante el segundo mes de vida y 2650 ng diarios durante los tres y cinco meses de vida.

20 Dicho suplemento dietético está seleccionado preferentemente entre una composición ingerible líquida (un jarabe o una bebida) y una composición ingerible sólida (tableta para ingestión oral, cápsula para ingestión oral, o polvo reconstituible).

25 Por otra parte, la composición ingerible comprende leptina que es preferentemente una leptina recombinante procedente de diferentes especies, pudiendo ser una leptina recombinante íntegra o parcialmente hidrolizada.

Modo de realización de la invención

30 Se han realizado experimentos en ratas, generalizables a humanos y otras especies, cuyos resultados demuestran, por primera vez, que la leptina, administrada de forma oral durante la etapa de lactancia, es capaz de proteger frente a la ganancia de peso en la edad adulta (tanto cuando se está sometido a la ingesta de una dieta hipercalórica como a una dieta estándar).

35 Seguidamente se comentan con más detalle los principales experimentos realizados:

Experimento 1

Estudio de la absorción de leptina por el epitelio gástrico inmaduro y de posibles efectos funcionales

40 De forma preliminar se realizó un experimento que consistió en administrar leptina de forma puntual (dosis única) a ratas neonatas durante el periodo de lactancia para comprobar si era absorbida y si producía algún efecto fisiológico, lo cual indicaría que estaba siendo absorbida de manera funcional. Posteriormente se realizó un experimento consistente en administrar una dosis de leptina a ratas neonatas durante todo el periodo de lactancia (21 días), tras el cual se sacrificaron para comprobar si la ingesta de una cantidad adicional de leptina a la presente en la leche materna producía ya algún efecto fisiológico en esas etapas tan tempranas, preferiblemente sobre la ingesta o el peso corporal.

50 En el primer estudio, para comprobar la absorción de la leptina se administró una dosis oral puntual de leptina correspondiente a 5 veces la cantidad de ingesta diaria de leptina de la leche materna, a ratas de 4 días de edad y se recogieron muestras de sangre y estómago antes de suministrar la dosis y una hora después. La concentración de leptina en las muestras de suero y estómago se determinaron por ELISA. Una hora tras la administración de una dosis oral de leptina a ratas de 4 días, los niveles de leptina en sangre y en estómago incrementaron (ver Tabla 1), lo cual nos indica que la leptina es absorbida por el epitelio gástrico inmaduro. Además, esta leptina ejerció un efecto, ya que se observó una disminución de la ingesta.

55

60

65

TABLA 1

Peso del contenido gástrico y de las cantidades de leptina en suero y en estómago, en ratas de 4 días de edad controles y en ratas tratadas con una dosis de leptina oral 1 hora tras la administración. Se usaron ratas de 5 camadas diferentes y los valores de cada camada se expresan como porcentaje del valor de sus controles. Los resultados expresan las medias \pm SEM

*Significancia estadística versus valor de las ratas controles

	Ratas controles	Ratas tratadas con leptina
Contenido gástrico (%)	99,93 \pm 9,8	66,11 \pm 11,54*
Leptina en suero (%)	100,05 \pm 9,98	200,24 \pm 20,96*
Leptina en estómago (%)	100,04 \pm 16,73	173,11 \pm 17,71*

Por otra parte, se utilizaron ratas neonatas a las que durante la etapa de lactancia (que dura hasta los 21 días) se les administró una dosis oral de leptina equivalente a 5 veces la ingesta diaria procedente de la leche materna, y se sacrificaron los animales al final del periodo de lactancia. La leptina se administró por vía oral desde el día 1 al día 20 de la lactación y durante las dos primeras horas del ciclo de luz, usando una pipeta. Los controles recibieron el vehículo (agua). La leptina utilizada era leptina recombinante murínica. La cantidad de leptina que se daba a los animales se incrementó de 1 ng el día 1 a 43,8 ng de leptina el día 20. Esta dosis fue calculada como cinco veces la cantidad de leptina ingerida diariamente a partir de la leche materna, la cual se calculó a partir de la concentración de leptina en la leche (previamente se cuantificó en un grupo de 10 madres lactantes en tres estadios diferentes de lactación, días 7, 14 y 21) y del total de la ingesta diaria de leche estimada durante la lactancia descrita en la bibliografía [Kojima, T., Nishimura, M., Yajima, T., Kuwata, T., Suzuki, Y., Goda, T., Takase, S. and Harada, E. (1998). *Effect of intermittent feeding on the development of disaccharidase activities in artificially reared rat pups*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 121: 289-297].

Se obtuvieron muestras de suero y los estómagos de estos animales. Las crías tratadas oralmente con leptina exógena durante el periodo de lactancia mostraron, al final de dicho periodo, un menor contenido de leptina de producción endógena en estómago respecto a los animales control, así como un menor contenido gástrico. En lo que respecta al contenido gástrico se observó una reducción significativa de un 23%, pasándose de 1,080 \pm 0,073 g a 0,831 \pm 0,031 g en las ratas tratadas. El peso corporal no se vio afectado.

Podemos concluir, por tanto, que la leptina administrada exógenamente es absorbida en el estómago durante el desarrollo neonatal y es capaz de ejercer un efecto sobre la propia producción endógena de leptina, y además reduce la ingesta. Por tanto, es factible el supuesto de que pueda ejercer una influencia sobre el peso corporal del adulto.

Experimento 2

Estudio del efecto de la administración de leptina durante la lactancia en el peso corporal de adultos de 12 semanas

Una vez sabido que la leptina administrada oralmente durante la etapa de lactancia era absorbida en forma funcional por los estómagos inmaduros de ratas neonatas, se realizó un nuevo experimento para determinar una posible influencia de la ingesta de una cantidad adicional de leptina en la etapa de lactancia sobre la evolución del peso corporal de adultos.

Las ratas neonatas de una misma camada se ajustaban a un número total de 10 que se dividían al azar en dos grupos: un grupo control y otro tratado con leptina. Desde el día 1 al día 20 de la lactación y durante las dos primeras horas del ciclo de luz, se daban oralmente 20 μ L del vehículo (agua) o de una solución de leptina recombinante murínica usando una pipeta. La cantidad de leptina que se daba a los animales se incrementó de 1 ng el día 1, hasta 43,8 ng de leptina el día 20 (véase experimento 1). Esta dosis fue calculada como cinco veces la cantidad de leptina ingerida diariamente a partir de la leche materna, la cual se calculó a partir de la concentración de leptina en la leche (previamente se cuantificó en un grupo de 10 madres lactantes en tres estadios diferentes de lactación, días 7, 14 y 21) y del total de la ingesta diaria de leche estimada durante la lactancia, descrita en la bibliografía [Kojima, T., Nishimura, M., Yajima, T., Kuwata, T., Suzuki, Y., Goda, T., Takase, S. and Harada, E. (1998). *Effect of intermittent feeding on the development of disaccharidase activities in artificially reared rat pups*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 121: 289-297]. Se utilizaron ratas macho.

El día 21, tras el destete, las ratas controles y las tratadas con leptina se dividieron en dos grupos: normolipídico, que se alimentó con una dieta de pienso estándar (3,8 Kcal/g) con un 10% de las calorías procedentes de grasa, y un grupo hiperlipídico, alimentado con una dieta de pienso (4,7 Kcal/g) con un 45% de las calorías procedentes de la grasa.

ES 2 258 923 A1

Los pesos corporales y la ingesta se registraron tres veces cada semana desde el destete durante un total de 12 semanas. Se siguieron en todo momento las guías de la Universitat de les Illes Balears para el uso y cuidado de animales de laboratorio.

5 A las 12 semanas de edad, no se observó ningún efecto significativo del tratamiento con leptina durante la etapa de lactancia sobre el peso en la edad adulta ni en ratas alimentadas con una dieta normolipídica ni con una dieta hiperlipídica (ver Tabla 2 en la que se muestran ejemplos individuales), por lo que se decidió continuar con el registro de pesos durante un periodo de tiempo mayor. Cabe destacar, sin embargo, que en algunas camadas se observó cierta
10 tendencia a un menor peso corporal en las ratas tratadas con leptina.

TABLA 2

15 *Peso corporal de ratas macho control y ratas tratadas con leptina durante la etapa de lactancia a las 12 semanas de edad. Se muestran dos ejemplos individuales concretos con animales de una misma camada (1-2 animales por grupo) y una media obtenida con animales de cinco camadas. Los resultados expresan las medias \pm SEM*

Dieta	Tratamiento	Camada 1 peso (g)	Camada 2 peso (g)	Media de 5 camadas peso (g)
20 Normolipídica	Control	392	359	375 \pm 14
	Leptina	392	325	364 \pm 13
25 Hiperlipídica	Control	416	415	412 \pm 16
	Leptina	414	377	392 \pm 6

30 Experimento 3

Estudio del efecto de la administración de leptina durante la lactancia en el peso corporal de adultos de 25 semanas

35 Siguiendo el mismo protocolo experimental ya comentado en el experimento 2, se alargó el tiempo de control de peso hasta un total de 25 semanas. A esta edad se pudo observar como las ratas tratadas con una cantidad adicional de leptina durante la etapa de lactancia presentan un peso inferior al de las ratas control, tanto en las que ingieren una dieta normolipídica como en las que ingieren una dieta hiperlipídica, aunque el efecto es más marcado en las que ingieren la dieta hiperlipídica (ver Tabla 3 en la que se muestran ejemplos individuales). Al considerar los datos globales de
40 todas las camadas estudiadas, la reducción de peso corporal en las ratas tratadas con leptina es de aproximadamente un 7% en las alimentadas con una dieta normolipídica, y un 8% en las alimentadas con una dieta hiperlipídica. Esta reducción es importante, ya que se sabe que una pequeña reducción del peso corporal es beneficiosa (sobre todo en obesos) para mejorar todas las complicaciones secundarias asociadas al exceso de grasa.

45 Es destacable que en unas camadas el efecto fue más pronunciado que en otras, probablemente por la concentración de leptina ya presente en la leche materna, lo cual sugiere que la dosis administrada se puede ajustar dentro de un margen.

TABLA 3

50 *Peso corporal de ratas macho controles y tratadas con leptina durante la etapa de lactancia, a las 25 semanas de edad. Se muestran dos ejemplos individuales concretos con animales de una misma camada (1-2 animales por grupo) y una media obtenida con animales de cinco camadas. Los resultados expresan las medias \pm SEM*

55 * Significancia estadística vs valor de las ratas controles alimentadas con la misma dieta

Dieta	Tratamiento	Camada 1 peso (g)	camada 2 peso (g)	Media de 5 camadas peso (g)
60 Normolipídica	Control	540	481	528 \pm 21
	Leptina	519	479	492 \pm 17
65 Hiperlipídica	Control	595	564	572 \pm 17
	Leptina	525	506	526 \pm 10 *

ES 2 258 923 A1

En definitiva, como se demuestra en los resultados de la presente invención, la leptina recombinante ingerida vía oral ejerce sus efectos, teniendo una posible función en la prevención de ganancia de peso en la edad adulta. Adicionalmente, deducimos que también pueden ejercer efectos análogos los productos de la digestión (hidrólisis) parcial de la leptina, dado que la leptina entra en la cavidad digestiva y allí es parcialmente digerida. Se postula pues el uso en preparados alimenticios de leptinas recombinantes de mamíferos específicas para las distintas especies, tanto íntegra como parcialmente hidrolizada, aconsejándose emplear leptina de la misma especie a que vaya destinado el consumo de los preparados alimenticios, si bien la invención no debe considerarse limitada por esta recomendación, siendo posible emplear leptina de una especie en un producto alimenticio destinado a otra especie.

En base a este supuesto, la presente invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo, que no pretende en absoluto ser restrictivo de su alcance.

Ejemplo de una leche suplementada con leptina

La composición de la leche para lactantes -en inglés "infant milk"- está pensada para satisfacer los requerimientos nutricionales de los niños durante los primeros cuatro o seis meses de vida. Estas leches tienen un contenido energético total entre 60 y 75 kcal/100 ml, y están constituidas por: proteínas, lípidos, carbohidratos, sustancias minerales y vitaminas, tal como se detalla en la siguiente tabla (ver Official Journal of the European Communities No L 175, 4. 7. 1991, p. 40-42, para composición detallada).

TABLA 4

Composición de leche para lactantes

Componente	Energía(mínimo-máximo)	Tipo
Proteínas	2,25-3 g/100 kcal	proteínas de leche de vaca
		proteínas de soja
Hidratos de Carbono	3,3-6,5 g/100 kcal	lactosa
		maltosa
		sacarosa
		malto-dextrinas
		sirope de glucosa
Sustancias minerales	20-60 mg/100 kcal	sodio
	60-145 mg/100 kcal	potasio
	50-125 mg/100 kcal	cloro
	50- -- mg/100 kcal	calcio
	25-90 mg/100 kcal	fósforo
	5-15 mg/100 kcal	magnesio
	0,5-1,5 mg/100 kcal	hierro
	0,5-1,5mg/100 kcal	cinc
	20-80 µg/100 kcal	cobre
	5- --µg/100 kcal	yodo

ES 2 258 923 A1

TABLA 4 (continuación)

Componente	Energía(mínimo-máximo)	Tipo
5 10 15 20 25 30 Vitaminas	60-180 $\mu\text{g}/100$ kcal	vitamina A
	1-2,5 $\mu\text{g}/100$ kcal	vitamina D
	40- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	tiamina
	60- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	riboflavina
	250- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	nicotinamida
	300- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	ácido pantoténico
	35- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	vitamina B6
	1,5- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	biotina
	4- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	ácido fólico
	0,1- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	vitamina B12
	8- --mg/100 kcal	vitamina C
	4- -- $\mu\text{g}/100$ kcal	vitamina K
	0,5 mg/g linoleico ácido	vitamina E

Según esta invención, se añade leptina como suplemento a esta leche durante su formulación, en una concentración de 2500 ng/l, es decir 2,5 $\mu\text{g}/\text{l}$.

El mismo procedimiento es factible para la leche de continuación -en inglés: "follow-on milk"- (ver Official Journal of the European Communities No L 175, 4. 7. 1991, p. 43-44, para composición detallada).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de la leptina en la preparación de una composición ingerible para lactantes y niños hasta la adolescencia, **caracterizado** porque comprende leptina en una proporción superior a 50 ng/kg, para la prevención del exceso de peso corporal y/o sus complicaciones en edades posteriores a la lactancia.
- 10 2. Uso de la leptina según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la leptina es una leptina recombinante.
3. Uso de la leptina según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la leptina procede de diferentes especies, entre ellas la humana.
- 15 4. Uso de la leptina según una de las reivindicaciones 2 o 3, **caracterizado** porque la leptina es una leptina recombinante íntegra.
5. Uso de la leptina según una de las reivindicaciones 2 o 3, **caracterizado** porque la leptina es una leptina recombinante parcialmente hidrolizada.
- 20 6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque dicha composición ingerible es un producto alimenticio infantil.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque dicha composición ingerible es una leche en polvo para lactantes.
- 25 8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque dicha composición ingerible es una leche maternizada líquida para lactantes.
9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque dicha composición ingerible es una pasta o papilla o una fórmula de continuación.
- 30 10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizado** porque dicha composición ingerible contiene una concentración de leptina de entre 0,1 y 30 $\mu\text{g/litro}$.
11. Uso según la reivindicación 10, **caracterizado** porque dicha concentración de leptina es de 2,5 $\mu\text{g/litro}$.
- 35 12. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha composición ingerible es un suplemento dietético infantil.
13. Uso según una de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizado** porque dicha composición aporta una dosis de leptina de 25 a 60000 ng/diarios.
- 40 14. Uso según la reivindicación 13, **caracterizado** porque dicho suplemento dietético aporta una dosis de 1650 ng de leptina diarios durante el primer mes de vida.
- 45 15. Uso según la reivindicación 13, **caracterizado** porque dicho suplemento dietético aporta una dosis de 2300 ng de leptina diarios durante el segundo mes de vida.
16. Uso según la reivindicación 13, **caracterizado** porque dicho suplemento dietético aporta una dosis de 2650 ng de leptina diarios entre los tres y cinco meses de vida.
- 50 17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, **caracterizado** porque dicho suplemento dietético infantil está seleccionado entre: una composición ingerible líquida, y una composición ingerible sólida.
18. Uso según la reivindicación 17, **caracterizado** porque dicha composición ingerible líquida está seleccionada entre un jarabe y una bebida.
- 55 19. Uso de leptina según la reivindicación 17, **caracterizado** porque dicha composición ingerible sólida está seleccionada entre tableta para ingestión oral, cápsula para ingestión oral, y polvo reconstituible.
- 60 20. Una composición ingerible para lactantes y niños hasta la adolescencia que comprende leptina, **caracterizada** porque comprende leptina en una proporción superior a 50 ng/kg, o diseñada para aportar una dosis diaria de leptina superior a 25 ng.
- 65 21. Una composición ingerible según la reivindicación 20, **caracterizada** porque la composición ingerible es un producto alimenticio infantil o una leche en polvo para lactantes o una leche maternizada líquida para lactantes o una pasta o papilla o una fórmula de continuación.

ES 2 258 923 A1

22. Una composición ingerible según una cualquiera de las reivindicaciones 20 o 21, **caracterizada** porque dicha composición ingerible contiene una concentración de leptina de entre 0.1 y 30 $\mu\text{g/litro}$.

5 23. Composición ingerible según la reivindicación 22, **caracterizada** porque dicha concentración de leptina es de 2,5 $\mu\text{g/litro}$.

24. Composición ingerible según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, **caracterizada** porque dicha composición es un suplemento dietético infantil.

10 25. Composición ingerible según la reivindicación 24, **caracterizada** porque dicho suplemento dietético aporta una dosis de leptina de 25 a 60000 ng/diarios.

15 26. Composición ingerible según una cualquiera de las reivindicaciones 24 o 25, **caracterizada** porque aporta una dosis de leptina de 1650 ng diarios durante el primer mes de vida, 2300 ng diarios durante el segundo mes de vida, y 2650 ng diarios entre los tres y cinco meses de vida.

27. Composición ingerible según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, **caracterizada** porque es una composición ingerible líquida seleccionada entre un jarabe y una bebida.

20 28. Composición ingerible según una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, **caracterizada** porque es una composición ingerible sólida seleccionada entre: comprimidos, tabletas de administración oral, cápsulas de administración oral y polvo reconstituible.

25 29. Una composición ingerible según una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, **caracterizada** porque dicha leptina es una leptina recombinante procedente de diferentes especies.

30 30. Una composición ingerible según la reivindicación 29, **caracterizada** porque dicha leptina es una leptina recombinante íntegra.

30 31. Una composición ingerible según la reivindicación 29 o 30, **caracterizada** porque dicha leptina es una leptina recombinante parcialmente hidrolizada.

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 258 923

② Nº de solicitud: 200500408

③ Fecha de presentación de la solicitud: 23.02.2005

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2190888 A1 (UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS) 16.08.2003, todo el documento.	1,3,6-12, 17-19
A	WO 03020303 A1 (UNIV. OF BUCKINGHAM) 13.03.2003, reivindicaciones 1-3; figura 6.	1,5
A	US 2002015709 A (KIRWIN et al.) 07.02.2002	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

31.05.2006

Examinador

I. Galíndez Labrador

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 38/22 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

C07K 14/575 (2006.01)