

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 808 406**

51 Int. Cl.:

A61K 31/557 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 13189474 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 2689782**

54 Título: **Mejora de la memoria en sujetos con un mini examen del estado mental de 24-26**

30 Prioridad:

26.06.2007 WO PCT/NL2007/050306
26.06.2007 WO PCT/NL2007/050307
27.06.2007 WO PCT/NL2007/050310
20.12.2007 EP 07123811
04.03.2008 WO PCT/NL2008/050124

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KAMPHUIS, PATRICK JOSEPH GERARDUS
HENDRIKUS;
GROENENDIJK, MARTINE y
BONGERS, ANKE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 808 406 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

Mejora de la memoria en sujetos con un mini examen del estado mental de 24-26

CAMPO DE LA INVENCION

5 [0001] La divulgación se refiere al uso de una composición para mejorar la función de la memoria, en un sujeto con un mini examen del estado mental de 24-26.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] El deterioro de la memoria es una deficiencia grave en muchos seres humanos, particularmente aquellos que sufren la enfermedad de Alzheimer y/o las personas mayores. Tales deterioros tienen a menudo consecuencias graves, tales como una calidad de vida reducida, dificultades para realizar las actividades de la vida diaria, potencialmente dando como resultado una hospitalización o institucionalización.

[0003] Se han sugerido varios tratamientos para la mejora de la función de la memoria en sujetos. Sin embargo, muy pocos han demostrado ser eficaces. Además, también se ha sugerido la administración de varios ingredientes nutricionales.

15 [0004] La WO 2006/127620 divulga composiciones que comprenden ácido graso omega-3 para tratar la enfermedad de Alzheimer, el deterioro de la memoria o la pérdida de memoria, donde dicha enfermedad de Alzheimer está en una fase temprana, leve, moderada o grave.

20 [0005] La EP 1 800 675 proporciona composiciones y métodos para tratar o prevenir las afecciones relacionadas con la demencia y la predemencia y/o los síntomas o las características de tales afecciones. La composición comprende al menos uno de entre ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido eicosapentaenoico (EPA); una fracción proteica que comprende material proteico de origen no humano que proporciona al menos cisteína y/o taurina; y una fracción mineral que comprende al menos uno de entre manganeso y molibdeno.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 [0006] Se desea una terapia nutricional particularmente en sujetos que tienen síntomas relativamente leves de deterioro de la memoria, es decir, sujetos con una puntuación de un mini examen del estado mental (MMSE) de 24 a 26. Los presentes inventores han reconocido que, en este subgrupo particular, la mejora de la memoria tiene un enorme efecto para las actividades de la vida diaria y la calidad de vida de los sujetos. Este subgrupo de sujetos se distingue en que las vías patológicas acaban de empezar a desarrollarse. En la prueba MMSE, cualquier puntuación de 27 o superior (sobre 30) es eficazmente normal. En los pacientes con demencia, 20-26 indica demencia leve, 10-19, demencia moderada y menos de 10, demencia grave. Los presentes inventores creyeron que, en el grupo de 20-26, el deterioro de la memoria en el subgrupo de 24-26 puede incluso ser reversible, ya que las vías patológicas acaban de empezar a desarrollarse. Sería altamente deseable mejorar la función de la memoria de este subgrupo de sujetos, ya que esto puede retrasar la necesidad o reducir la dosificación del tratamiento con fármacos. Además, las mejoras en los sujetos con un MMSE de 24 a 26 pueden posponer la necesidad de hospitalizar o institucionalizar a un sujeto, permitir una vida independiente más larga, mejorar la calidad de vida o mejorar la capacidad para realizar actividades diarias.

35 [0007] El subgrupo de sujetos con una puntuación MMSE de 24 a 26 comprende dos poblaciones. En primer lugar, comprende aquellos sujetos que no reciben medicación para el deterioro de la memoria, es decir, los sujetos sin tratamiento farmacológico previo. El tratamiento de este subgrupo se prefiere particularmente, ya que, en estos sujetos, el balance entre los efectos secundarios y los beneficios de la intervención farmacéutica es todavía negativo. Se desea proporcionar una terapia nutricional a estos sujetos debido a la relativa falta de efectos secundarios negativos. Para los sujetos con un MMSE de 24 a 26 sin tratamiento farmacológico previo, es particularmente importante desarrollar una terapia que retrase el punto en el tiempo en el que han de administrarse fármacos.

40 [0008] En segundo lugar, el subgrupo de sujetos con una puntuación MMSE de 24 a 26 comprende una población de sujetos con una forma muy leve de la enfermedad de Alzheimer. La mejora de la memoria a través de la terapia nutricional se desea particularmente en sujetos con una forma muy leve de la enfermedad de Alzheimer. Si se pudiera

conseguir una mejora de la función de la memoria, la intervención farmacéutica podría reducirse o incluso posponerse si se observan mejoras significativas.

5 [0009] Sin embargo, es particularmente difícil encontrar una composición (nutricional) que mejore eficazmente la función de la memoria en el grupo con un MMSE de 24 a 26, ya que las vías patológicas acaban de empezar a desarrollarse y los síntomas son muy leves. La detección de diferencias entre un grupo de control y un grupo de tratamiento es particularmente difícil y, por lo tanto, un tratamiento eficaz requiere un análisis intensivo.

10 [0010] Los presentes inventores observaron sorprendentemente, a través de un estudio clínico, que la administración de una composición que contiene (a) uridina o fosfato de uridina; y (b) ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico mostró una mejora significativa de la función de la memoria en sujetos con un MMSE de 24 a 26. La conformidad y la tolerabilidad fueron muy altas y los efectos secundarios fueron relativamente bajos. Fue particularmente sorprendente que los presentes datos clínicos mostraron una mejora real en la función de la memoria, más que solo una reducción en la velocidad de deterioro en la función de la memoria. Adicionalmente se ha observado que, en este subgrupo, la función de la memoria diferida mejoró significativamente. Los resultados del estudio clínico se resumen en los ejemplos.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0011] La invención se refiere así al uso de una composición que comprende:

- a. uridina o fosfato de uridina; y
- b. ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico

20 para usar en la mejora de la memoria diferida y/o el tratamiento o la prevención de la función de la memoria diferida deteriorada, en un sujeto con un mini examen del estado mental de 24-26, donde dicha composición se administra por vía enteral al sujeto, donde dicha composición comprende además fosfolípidos, colina, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.

Sujetos

25 [0012] La presente invención se refiere a sujetos con un mini examen del estado mental de 24, 25 o 26, es decir, de 24-26. El mini examen del estado mental (MMSE) es un breve cuestionario de 30 puntos que se usa para valorar la cognición. En el intervalo temporal de aproximadamente 10 minutos, prueba varias funciones, incluidas la memoria y la orientación. La prueba MMSE incluye preguntas y problemas simples en varias áreas: el tiempo y el lugar de la prueba, listas de repetición de palabras, uso y comprensión del lenguaje y habilidades motoras básicas. Cualquier puntuación de 27 o superior (sobre 30) es eficazmente normal; 20-26 indica demencia leve; 10-19, demencia moderada y menos
30 de 10, demencia grave. El MMSE es una prueba estandarizada. Los derechos de autor evitan que los inventores incluyan una copia del cuestionario en la especificación, pero es fácilmente accesible en internet y disponible a través del propietario de los derechos de autor Psychological Assessment Resources (PAR). Fue introducido por primera vez por Folstein et al. (Psych Res 12: 189, 1975) y se usa ampliamente con pequeñas modificaciones para valorar la cognición.

35 [0013] Los sujetos tratados según la presente invención tienen una puntuación de mini examen del estado mental de 24-26 y están preferiblemente sin tratamiento farmacológico previo y/o sufren una forma muy leve de la enfermedad de Alzheimer, preferiblemente sujetos sin tratamiento farmacológico previo con una enfermedad de Alzheimer muy leve y un MMSE de 24-26. El término "sin tratamiento farmacológico previo" como se usa en la presente invención se refiere a sujetos que no ingieren uno o más de entre inhibidores de colinesterasa, antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA)
40 y ginkgo biloba. En el estudio clínico presentado aquí, se observó que la presente composición es eficaz en sujetos sin tratamiento farmacológico previo. El sujeto es preferiblemente un ser humano, preferiblemente un ser humano de edad avanzada, preferiblemente al menos 50 años de edad.

Memoria

45 [0014] La función de la memoria de un sujeto humano se puede determinar adecuadamente utilizando la ADAS-cog (modificada), escala de memoria de Wechsler, WMS revisada.

5 [0015] Se ha observado que, en estos sujetos, la función de la memoria diferida mejoró. La función de la memoria diferida se puede medir por una tarea de memoria de prosa con un intervalo de retraso de 30 minutos. La memoria diferida de un pasaje en prosa no es una medida para diferenciar claramente entre demencia muy leve y envejecimiento tipo Alzheimer y normal. Por lo tanto, la presente composición también puede ayudar ventajosamente a los sujetos que (todavía) no sufren la enfermedad de Alzheimer a mejorar la función de la memoria diferida. Por lo tanto, la invención proporciona un método para mejorar la memoria diferida y/o el tratamiento y/o la prevención de una función de la memoria diferida deteriorada.

Uridina

10 [0016] La presente composición comprende uridina y/o fosfato de uridina. Preferiblemente, la presente composición comprende uno o más fosfatos de uridina seleccionados de entre monofosfato de uridina (UMP), difosfato de uridina (UDP) y trifosfato de uridina (UTP).

15 [0017] Más preferiblemente, la presente composición comprende UMP. Preferiblemente, al menos un 50 % en peso de la uridina en la presente composición está proporcionada por UMP, más preferiblemente al menos un 75 % en peso, más preferiblemente al menos un 95 % en peso. El presente método comprende preferiblemente la administración de uridina (la cantidad acumulativa de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo y derivados de uridina acilados) en una cantidad de 0,08-3 g al día, preferiblemente 0,1-2 g al día, más preferiblemente 0,2-1 g al día. El presente método comprende preferiblemente la administración de una composición que comprende uridina en una cantidad de 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 al día 1-37,5 mg de UMP por kilogramo de peso corporal. Las dosificaciones requeridas de los equivalentes en peso se pueden calcular a partir de la dosis para el UMP tomando cantidades equimolares usando el peso molecular del equivalente y del UMP, donde este último es de 324 Dalton.

Ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico

25 [0018] La presente composición comprende al menos ácido docosahexaenoico (22:6 ω -3; DHA) y/o ácido eicosapentaenoico (20:5 ω -3; EPA), preferiblemente DHA y EPA. El DHA y/o el EPA se proporcionan preferiblemente como triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos libres o sus sales o ésteres, fosfolípidos, lisofosfolípidos, éteres de glicerol, lipoproteínas, ceramidas, glicolípidos o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos DHA en forma de triglicérido.

30 [0019] El presente método comprende preferiblemente la administración de 400-5000 mg (DHA+EPA) al día, más preferiblemente 500-3000 mg al día, más preferiblemente 1000-2500 mg al día. La proporción de (DHA+EPA) de los ácidos grasos totales presente en la composición es preferiblemente 5-50 % en peso, más preferiblemente 10-45 % en peso, más preferiblemente 15-40 % en peso. El presente método comprende preferiblemente la administración de DHA, preferiblemente en una cantidad de 300-4000 mg al día, más preferiblemente 500-2500 mg al día.

35 [0020] La presente composición contiene preferiblemente una cantidad muy baja de ácido araquidónico (AA). Preferiblemente, la proporción en peso DHA/AA en la presente composición es al menos 5, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente al menos 15, preferiblemente hasta, por ejemplo, 60 o hasta 30. El presente método comprende preferiblemente la administración de una composición que comprende menos de un 5 % en peso de ácido araquidónico basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente menos de un 2,5 % en peso, por ejemplo, hasta un 0,5 % en peso. La proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3 en el presente producto es preferiblemente inferior a 0,5, más preferiblemente inferior a 0,2, por ejemplo, hasta 0,05 o hasta 0,1. La proporción de ácidos grasos ω -6/ ω -3 (C20 y superiores) en el presente producto es preferiblemente inferior a 0,3, más preferiblemente inferior a 0,15, por ejemplo, hasta 0,03 o hasta 0,06.

45 [0021] Una cantidad al día como se describe en este caso significa una cantidad en una unidad de dosificación diaria proporcionada por la composición de la invención. Tal unidad de dosificación diaria puede ser una dosificación única, pero también se puede dividir en dos o tres, o incluso más, porciones diarias. Si la composición, según una forma de realización preferida, se destina a la administración como una única unidad, las cantidades al día, según se describe en este caso, son preferiblemente las cantidades presentes en la unidad de composición (preferiblemente envasada). El tratamiento implica preferiblemente la administración una vez, dos veces o tres veces al día, más preferiblemente una vez al día durante un periodo de al menos 3 semanas.

5 [0022] La presente composición comprende preferiblemente 1-40 % en peso de DHA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente 3-36 % en peso de DHA basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente 10-30 % en peso de DHA basado en los ácidos grasos totales. La presente composición comprende preferiblemente 0,5-20 % en peso de EPA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente 2-10 % en peso de EPA basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente 5-10 % en peso de EPA basado en los ácidos grasos totales. Las cantidades anteriormente mencionadas tienen en cuenta y optimizan varios aspectos, incluidos el sabor (por ejemplo, niveles de LCP demasiados altos reducen el sabor, lo que da como resultado una conformidad reducida).

10 [0023] La presente composición contiene preferiblemente al menos un aceite seleccionado de entre aceite de pescado, aceite de algas y lípidos de huevos. Preferiblemente, la presente composición contiene aceite de pescado que comprende DHA y EPA.

Ácidos grasos saturados y monoinsaturados

15 [0024] La presente composición comprende preferiblemente ácidos grasos saturados y/o monoinsaturados. La cantidad de ácidos grasos saturados es preferiblemente 6-60 % en peso basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente 12-40 % en peso, más preferiblemente 20-40 % en peso basado en los ácidos grasos totales. En particular la cantidad de C14:0 (ácido mirístico) + C16:0 (ácido palmítico) es preferiblemente 5-50 % en peso, preferiblemente 8-36 % en peso, más preferiblemente 15-30 % en peso basado en los ácidos grasos totales. La cantidad total de ácidos grasos monoinsaturados, tales como el ácido oleico y el ácido palmitoleico, es preferiblemente entre un 5 y un 40 % en peso, más preferiblemente entre un 15 y un 30 % en peso. Una composición con estas cantidades preferidas resultó ser muy eficaz.

20 *Fosfolípidos*

25 [0025] La presente composición comprende 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 un 1 y un 10 % en peso, más preferiblemente entre un 1 y un 5 % en peso basado en el peso total de lípidos. La cantidad total de lípidos está preferiblemente entre un 10 y un 30 % en peso basado en materia seca y/o entre 2 y 10 g de lípidos por 100 ml para una composición líquida. La composición comprende preferiblemente entre 0,01 y 1 gramo de lecitina por 100 ml, más preferiblemente entre 0,05 y 0,5 gramos de lecitina por 100 ml. Una composición con estas cantidades preferidas resultó ser muy eficaz.

Colina

30 [0026] La presente composición contiene colina. El presente método comprende preferiblemente la administración de más de 50 mg de colina al día, preferiblemente 80-2000 mg de colina al día, más preferiblemente 120-1000 mg de colina al día, más preferiblemente 150-600 mg de colina al día. 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/100 ml.

Vitaminas

35 [0027] La composición contiene ventajosamente vitamina C, vitamina E, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico. La presente composición comprende preferiblemente 50-1000 µg de ácido fólico, más preferiblemente 150-750 µg, más preferiblemente 200-500 µg de ácido fólico, por 100 ml de producto líquido. El presente método comprende preferiblemente la administración de 50-1000 µg de ácido fólico al día, más preferiblemente 150-750 µg, más preferiblemente 200-500 µg de ácido fólico al día. La presente composición comprende preferiblemente 0,5-15 µg de vitamina B12, más preferiblemente 1-10 µg, más preferiblemente 1,5-5 µg de vitamina B12, por 100 ml de producto líquido. El presente método comprende preferiblemente la administración de 0,5-15 µg de vitamina B12 al día, más preferiblemente 1-10 µg, más preferiblemente 1,5-5 µg de vitamina B12 al día.

[0028] La presente composición comprende fosfolípidos, colina, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.

Producto

5 [0029] La presente composición es preferiblemente un producto listo para usar líquido, sólido o semilíquido. La presente composición se administra preferiblemente por vía enteral, más preferiblemente por vía oral. Más preferiblemente, la presente composición se administra a través de una paja. Cuando es un líquido listo para usar, la cantidad de líquido diario está preferiblemente entre 75 y 200 ml al día o por unidad, más preferiblemente entre 90 y 150 ml/día.

10 [0030] Los sujetos que pueden beneficiarse del método y la composición de la invención experimentan a menudo problemas con la comida. Sus capacidades sensoriales y/o control de los músculos pueden verse afectados, así como en algunos casos su ambición para aplicar hábitos alimenticios apropiados. La deglución y/o la masticación pueden ser problemáticas. Por lo tanto, la presente composición se proporciona preferiblemente en forma de una bebida capaz de ser ingerida a través de una paja.

15 [0031] La composición según la invención tiene preferiblemente una baja viscosidad, preferiblemente una viscosidad entre 1 y 2000 mPa.s medida con una velocidad de cizalladura de 100 sec⁻¹ a 20 °C, más preferiblemente una viscosidad entre 1 y 100 mPa.s medida con una velocidad de cizalladura de 100 sec⁻¹ a 20 °C. Más preferiblemente, la presente composición se proporciona en forma de una bebida capaz de ser ingerida a través de una paja que hace que el producto sea aún más fácil de ingerir y mejora la conformidad. En una forma de realización preferida, la presente composición tiene una viscosidad de 1-80 mPa.s con una velocidad de cizalladura de 100 por s a 20°C, más preferiblemente de 1-40 mPa.s con una velocidad de cizalladura de 100 por s a 20°C. Estas mediciones de viscosidad se pueden realizar, por ejemplo, utilizando una geometría de cono y placa.

20 [0032] Para ser aceptada de manera óptima por el sujeto, la presente composición tiene preferiblemente una osmolalidad de 300 a 800 mOsm/kg. Sin embargo, la densidad energética del producto preferiblemente no es tan alta como para interferir con hábitos alimenticios normales. Cuando está en forma líquida, el presente producto contiene preferiblemente entre 0,2 y 3 kcal/ml, más preferiblemente entre 0,5 y 2, entre 0,7 y 1,5 kcal/ml.

25 [0033] Ventajosamente, la presente composición contiene carbohidratos digeribles. 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 por 100 ml. La cantidad total de carbohidratos digeribles es preferiblemente de entre un 25 y un 80 % en peso basado en materia seca, preferiblemente 40-80 % en peso basado en materia seca.

30 [0034] La presente composición puede comprender además proteína, preferiblemente 0,5-10 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente 1-6 gramos de proteína por 100 ml, más preferiblemente 2-6 gramos de proteína/100 ml. Preferiblemente, la presente composición contiene al menos un 80 % en peso de proteína derivada de la leche (por ejemplo, suero de leche y/o caseína) basado en proteína total. Las proteínas permiten la fabricación de productos sabrosos, especialmente para personas mayores frágiles.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

35 [0035] Composición envasada que comprende, por 125 ml:
Energía 125 kcal; proteína 3,9 g; carbohidrato 16,5 g; grasa 4,9 g.

[0036] La grasa incluye 1,5 g de DHA + EPA y 106 mg de fosfolípidos (lecitina de soja); colina 400 mg; UMP (monofosfato de uridina) 625 mg; vitamina E 40 mg α-TE; vitamina C 80 mg; selenio 60 µg; vitamina B12 3 µg; vitamina B6 1 mg; ácido fólico 400 µg.

40 [0037] Minerales y oligoelementos: sodio 125 mg; potasio 187,5 mg; cloruro 156,3 mg; calcio 100 mg; fósforo 87,5 mg; magnesio 25 mg; hierro 2 mg; zinc 1,5 mg; cobre 225 µg; manganeso 0,41 mg; molibdeno 12,5 µg; cromo 8,4 µg; yodo 16,3 µg. Vitaminas: Vit. A 200 µg-RE; vit. D3 0,9 µg; vit. K 6,6 µg; tiamina (B1) 0,19 mg; riboflavina (B2) 0,2 mg; niacina (B3) 2,25 mg-NE; ácido pantoténico (B5) 0,66 mg; biotina 5 µg.

Ejemplo 2: estudio clínico

5 [0038] La creciente evidencia muestra un papel de los nutrientes en sujetos con la función de la memoria deteriorada. El presente estudio se hizo para valorar el efecto de una intervención con un alimento médico sobre la memoria en sujetos sin tratamiento farmacológico previo con enfermedad de Alzheimer (AD) muy leve. Se asignaron de forma aleatoria sujetos sin tratamiento farmacológico previo con AD muy leve con un MMSE de 24-26 en un estudio doble ciego de 12 semanas para recibir una bebida a base de leche de 125 ml (125 kcal) una vez al día con: (a) la fórmula según el ejemplo 1 (producto activo) o (b) una bebida de control isocalórica según el ejemplo 1, pero sin EPA, DHA, fosfolípidos, colina, UMP, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico (producto de control).

10 [0039] La medida de los resultados fue una tarea de memoria verbal (diferida) (derivada de la escala de memoria de Wechsler-revisada).

Resultados:

15 [0040] En la línea base, no hubo ninguna diferencia significativa entre el grupo tratado con el producto activo y el grupo tratado con el producto de control. Sin embargo, hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el cambio en la tarea de memoria verbal diferida (derivada de la escala de memoria de Wechsler-revisada (WMS-r)) entre la línea base y después de 12 semanas de tratamiento. El grupo que recibió el producto de control (n = 66) tuvo un descenso medio de -0,164 con un intervalo de confianza del 95% incluyendo el cero (-0,938 a 0,610), mientras que el grupo que recibió el producto activo (n = 60) tuvo una mejora media de ,983 puntos sobre la escala de memoria verbal diferida derivada de la WMS-r con un intervalo de confianza del 95% por encima de cero (0,214 a 1,752).

20 [0041] Este estudio demuestra que la intervención con el producto activo durante 12 semanas mejora la memoria, particularmente la función de la memoria diferida en sujetos con un MMSE de 24-26 (véase la tabla 1).

TABLA 1

Grupo	Sujetos con MMSE 24-26	Puntuación de memoria verbal diferida (WMS-r)
Control	66	-0,164
Tratamiento	60	+0,983

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:
 - a. uridina o fosfato de uridina; y
 - b. ácido docosahexaenoico (DHA) y/o ácido eicosapentaenoico (EPA)
- 5 para usar en la mejora de la función de la memoria diferida y/o el tratamiento o la prevención de la función de la memoria diferida deteriorada, en un sujeto con un mini examen del estado mental de 24-26, donde dicha composición se administra por vía enteral al sujeto, donde dicha composición comprende además fosfolípidos, colina, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.
- 10 2. Composición para el uso según la reivindicación 1, donde dicho sujeto tiene un mini examen del estado mental de 24 o 25.
3. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende de 0,5 a 15 microgramos de vitamina B12 y de 50 a 1000 microgramos de ácido fólico por 100 ml.
4. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición se administra por vía enteral al sujeto al menos una vez al día durante un periodo de al menos 3 semanas.
- 15 5. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende 0,1-2 g de uridina, calculada como monofosfato de uridina, por unidad de dosificación diaria y 400-5000 mg de la suma de DHA y EPA por unidad de dosificación diaria.
6. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende entre 1 y 50 gramos de carbohidratos digeribles por 100 ml, 0,5-10 g de proteína por 100 ml y 0,2 y 3 kcal/ml.
- 20 7. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además proteína, preferiblemente 0,5-10 g de proteína por 100 ml.
8. Composición para el uso según la reivindicación 7, donde las proteínas son para al menos un 80 % en peso de proteínas derivadas de la leche, preferiblemente suero de leche y/o caseína.
- 25 9. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende ácidos grasos omega-6 y omega-3, donde la proporción de ácidos grasos omega-6 respecto a omega-3 es inferior a 0,5, preferiblemente inferior a 0,2.
10. Composición para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho sujeto está sin tratamiento farmacológico previo.