

QF.



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

**03-77831**

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "COMPOSICION QUE MEJORA LAS DEFICIENCIAS FISIOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA EDAD Y QUE INCREMENTA LA LONGEVIDAD"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A23L 1/302 ; A61K 31/385

71. SOLICITANTE SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S.A.

DOMICILIO VEVEY, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA  
T.P. 10.784  
Código 231

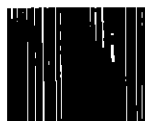
22. BOGOTÁ, D.C. - 5 SET. 2003

QF.

SS

PETITORIO

  
**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA



03 077831 00

SUPERINDUSTRIA Y CREATIVIDAD  
Radicación : 03077831 00000000 Folios: 77  
Fecha (HH): 2003-09-05 16:22:25  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

**SOLICITUD DE:**



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE  
(71)**

Nombre: SOCIETE DES PRODUITS  
NESTLE S.A.

Dirección: P.O. Box 353, CH-1800  
Vevey, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Vevey, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

**IDENTIFICACION**

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número \_\_\_\_\_

③

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 17.159.681 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES)  
(72)**

Nombre: MALNOE, Armand y PRIDMORE-MERTEN, Sylve.

Dirección: Montaubion-Chardonney, CH-1041 Dommarin y 142, rte due Jorat,  
CH-1000 Lausanne 26.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA.

⑤

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/02862

Fecha: 07-03-2002

Publicación Internacional No. WO 02/071874 A3

Fecha: 19-09-2002

⑥

**Título (54) "COMPOSICIÓN QUE MEJORA LAS DEFICIENCIAS FISIOLÓGICAS  
RELACIONADAS CON LA EDAD Y QUE INCREMENTA LA LONGEVIDAD"**

⑦

**Clasificación Internacional (51)** A23L 1/302 ; A61K 31/325

⑧

**Prioridad**

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

09-03-2001

(31) Número de Solicitud

01200871.0

⑨

**Comprobante de Pago No.** 03-57,903

**Fecha:** Agosto 19, 2003

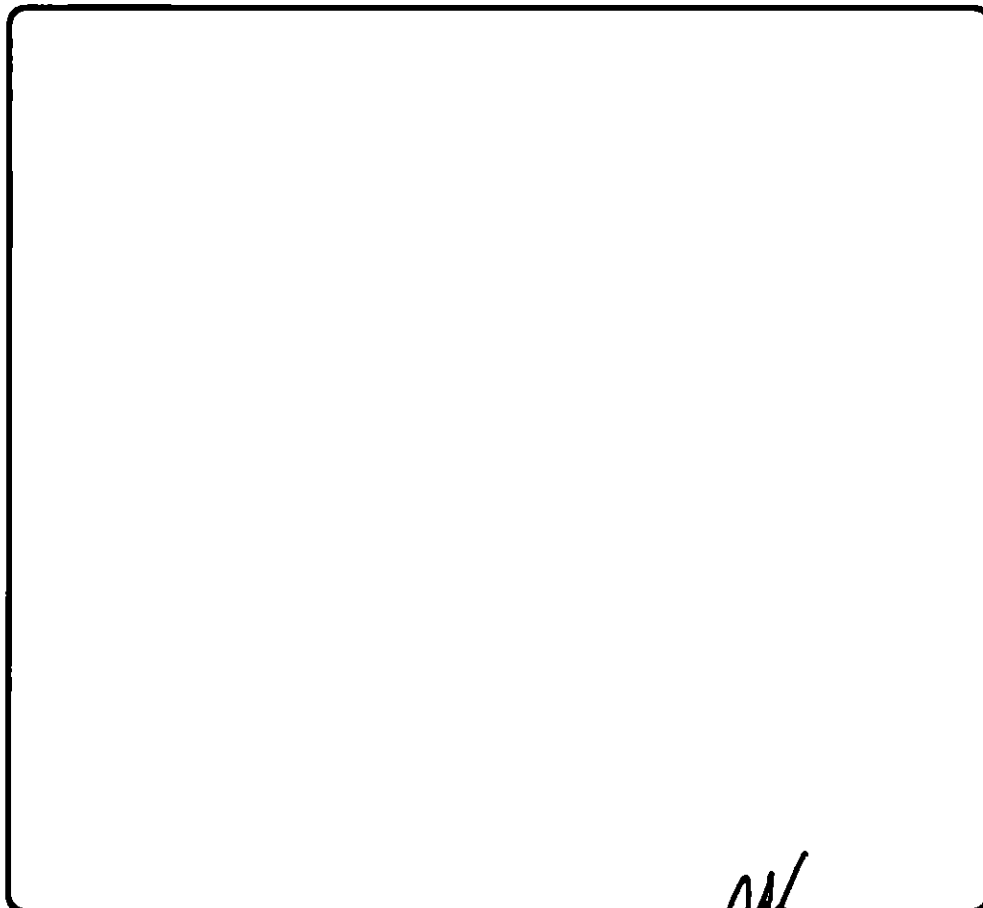
## ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 11.145.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

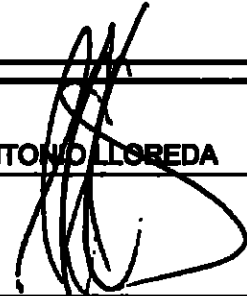
### FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA: 

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 03077831 00000000 folios: 77  
Fecha (MM): 2003-09-05 16:32:25  
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 57,903  
FECHA : AGOSTO 19 DE 2003

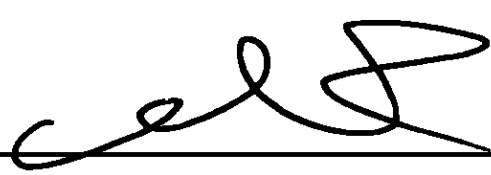
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO   |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 17323313 | 19/08/2003 | 9,264,800. |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.       |
|                           | TOTAL :                             | \$ 400,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALFONSO LLOREDA CAMACHO** y/o **JOSE ANTONIO LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.145. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

47

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.  
 PCT/EP 02/02862

**A. CLASIFICACION DE MATERIA**

IPC 7 A23L1/302 A61K31/385

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

**B. CAMPOS BUSCADOS**

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 A23L A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, FSTA

**C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                        | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| X           | WO 98 43617 A (SOLE MICHAEL J; JEEJEEBHOY KHURSHEED N (CA))<br>Octubre 8, 1998 (1998-10-08)<br>página 18, línea 11-25; reivindicaciones 1-26; ejemplos 1, 2<br>página 11, línea 11 -página 14, línea 13<br>página 8, línea 27 -página 11, línea 10<br>----- | 1-19                              |
| X           | US 5 916 912 A (AMES BRUCE N ET AL)<br>Junio 29, 1999 (1999-06-29)<br>reivindicaciones 1-10<br>-----                                                                                                                                                        | 1-19                              |
| X           | US 5 626 849 A (BARNES DAVID J ET AL)<br>Mayo 6, 1997 (1997-05-06)<br>column 4, línea 44 -column 5, línea 14;<br>reivindicaciones 1-20; ejemplo 1; tabla 1<br>-----<br>-/-                                                                                  | 1-4,<br>6-14,<br>16-19            |

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

\* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que pueda arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

17 de Septiembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

23/09/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL-2280 HV Rijswijk  
 Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Uhl, M

5-8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP 02/02862

| C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES |                                                                                                                                                                                                                            |                                   |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Categoría *                                          | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                       | Relevante a la reivindicación No. |
| X                                                    | FR 2 761 887 A (ASMAR ROLAND)<br>Octubre 16, 1998 (1998-10-16)<br><br>página 4 –página 5<br>página 9 –página 10<br>página 11, línea 20-30; reivindicaciones 1-5<br>página 12, línea 18-27                                  | 1-4,<br>6-14,<br>16-19            |
| X                                                    | DE 198 06 890 A (BEIERSDORF AG)<br>Agosto 26, 1999 (1999-08-26)<br><br>ejemplo 1-7                                                                                                                                         | 1-4,<br>6-14,<br>16-19            |
| X                                                    | WO 99 66913 A (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA<br>; CAVAZA CLAUDIO (IT))<br>Diciembre 29, 1999 (1999-12-29)<br>reivindicaciones 1, 6, 8, 9; ejemplos 1-10; tablas 1-3                                                          | 1-4,<br>6-14,<br>16-19            |
| X                                                    | WO 00 11968 A (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA<br>; CAVAZA CLAUDIO (IT))<br>Marzo 9, 2000 (2000-03-09)<br>reivindicaciones 1-13; ejemplos 1-6; tablas 1-8                                                                      | 1-6,<br>8-15,<br>17-19            |
| X                                                    | US 5 973 004 A (HOWARD JAMES R)<br>Octubre 26, 1999 (1999-10-26)<br><br>columna 3, línea 17-35<br>columna 4, línea 1-47; ejemplos 1, 3<br>columna 14, línea 66 – columna 15, línea 55;<br>reivindicaciones 1-20; ejemplo 8 | 1-4,<br>6-14,<br>16-19            |
| X                                                    | US 6 080 788 A (SOLE MICHAEL J ET AL)<br>Junio 27, 2000 (2000-06-27)<br><br>reivindicaciones 1-13; ejemplo 1                                                                                                               | 1-4,<br>6-14,<br>16-19            |
| P,X                                                  | WO 01 58271 A (JUVENON INC)<br>Agosto 16, 2001 (2001-08-16)<br>reivindicaciones 1-7                                                                                                                                        | 1-19                              |
| P,X                                                  | WO 01 51088 A (CINCOTTA ANTHONY)<br>Julio 19, 2001 (2001-07-19)<br><br>reivindicaciones 1-14                                                                                                                               | 1-4,<br>6-14,<br>16-19            |
| X                                                    | WO 01 26666 A (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA<br>; CAVAZA CLAUDIO (IT))<br>Abril 19, 2001 (2001-04-19)<br>ejemplos 1-9; tablas 1-4                                                                                            | 1-4,<br>6-14,<br>16-19            |

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP 02/02862

**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 20

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

No fue posible una búsqueda significativa en base a la reivindicación 20 porque esta reivindicación esta dirigida a – Método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por una terapia – Regla 39.1 (iv) del PCT.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

**Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)**

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

7.76

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**  
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP 02/02862

| Documento de patente citado en el reporte de búsqueda |          |   | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes |            |    | Fecha de publicación |
|-------------------------------------------------------|----------|---|----------------------|--------------------------------------|------------|----|----------------------|
| WO                                                    | 9843617  | A | 08-10-1998           | US                                   | 6080788    | A  | 27-06-2000           |
|                                                       |          |   |                      | AU                                   | 739353     | B2 | 11-10-2001           |
|                                                       |          |   |                      | AU                                   | 6715398    | A  | 22-10-1998           |
|                                                       |          |   |                      | BR                                   | 9808088    | A  | 08-03-2000           |
|                                                       |          |   |                      | WO                                   | 9843617    | A2 | 08-10-1998           |
|                                                       |          |   |                      | EP                                   | 0969744    | A2 | 12-01-2000           |
|                                                       |          |   |                      | NZ                                   | 338026     | A  | 28-09-2001           |
|                                                       |          |   |                      | US                                   | 6232346    | B1 | 15-05-2001           |
|                                                       |          |   |                      | US                                   | 2001041741 | A1 | 15-11-2001           |
| US                                                    | 5916912  | A | 29-06-1999           | AU                                   | 722302     | B2 | 27-07-2000           |
|                                                       |          |   |                      | AU                                   | 7971598    | A  | 04-01-1999           |
|                                                       |          |   |                      | EP                                   | 1014965    | A1 | 05-07-2000           |
|                                                       |          |   |                      | JP                                   | 2001508804 | T  | 03-07-2001           |
|                                                       |          |   |                      | WO                                   | 9857627    | A1 | 23-12-1998           |
| US                                                    | 5626849  | A | 06-05-1997           | NINGUNO                              |            |    |                      |
| FR                                                    | 2761887  | A | 16-10-1998           | FR                                   | 2761887    | A1 | 16-10-1998           |
| DE                                                    | 19806890 | A | 26-08-1999           | DE                                   | 19806890   | A1 | 26-08-1999           |
|                                                       |          |   |                      | EP                                   | 0945126    | A2 | 29-09-1999           |
| WO                                                    | 9966913  | A | 29-12-1999           | IT                                   | RM980417   | A1 | 23-12-1999           |
|                                                       |          |   |                      | AU                                   | 4390999    | A  | 10-01-2000           |
|                                                       |          |   |                      | BR                                   | 9911440    | A  | 20-03-2001           |
|                                                       |          |   |                      | CN                                   | 1306434    | T  | 01-08-2001           |
|                                                       |          |   |                      | EE                                   | 200000741  | A  | 15-04-2002           |
|                                                       |          |   |                      | EP                                   | 1089742    | A2 | 11-04-2001           |
|                                                       |          |   |                      | WO                                   | 9966913    | A2 | 29-12-1999           |
|                                                       |          |   |                      | JP                                   | 2002518437 | T  | 25-06-2002           |
|                                                       |          |   |                      | NO                                   | 20006431   | A  | 22-02-2001           |
|                                                       |          |   |                      | PL                                   | 345030     | A1 | 19-11-2001           |
|                                                       |          |   |                      | SK                                   | 19292000   | A3 | 06-08-2001           |
|                                                       |          |   |                      | TR                                   | 200003735  | T2 | 21-03-2001           |
|                                                       |          |   |                      | US                                   | 6335038    | B1 | 01-01-2002           |
| WO                                                    | 0011968  | A | 09-03-2000           | IT                                   | RM980566   | A1 | 01-03-2000           |
|                                                       |          |   |                      | AU                                   | 5387199    | A  | 21-03-2000           |
|                                                       |          |   |                      | BR                                   | 9913288    | A  | 22-05-2001           |
|                                                       |          |   |                      | CN                                   | 1315835    | T  | 03-10-2001           |
|                                                       |          |   |                      | CZ                                   | 20010541   | A3 | 12-09-2001           |
|                                                       |          |   |                      | EE                                   | 200100113  | A  | 17-06-2002           |
|                                                       |          |   |                      | EP                                   | 1112005    | A1 | 04-07-2001           |
|                                                       |          |   |                      | WO                                   | 0011968    | A1 | 09-03-2000           |
|                                                       |          |   |                      | JP                                   | 2002523435 | T  | 30-07-2002           |
|                                                       |          |   |                      | NO                                   | 20010954   | A  | 25-04-2001           |
|                                                       |          |   |                      | PL                                   | 346318     | A1 | 28-01-2002           |
|                                                       |          |   |                      | SK                                   | 2632001    | A3 | 06-08-2001           |
|                                                       |          |   |                      | TR                                   | 200100610  | T2 | 23-07-2001           |
|                                                       |          |   |                      | US                                   | 6365622    | B1 | 02-04-2002           |
| US                                                    | 5973004  | A | 26-10-1999           | US                                   | 5889055    | A  | 30-03-1999           |
| US                                                    | 6080788  | A | 27-06-2000           | AU                                   | 739353     | B2 | 11-10-2001           |
|                                                       |          |   |                      | AU                                   | 6715398    | A  | 22-10-1998           |
|                                                       |          |   |                      | BR                                   | 9808088    | A  | 08-03-2000           |
|                                                       |          |   |                      | WO                                   | 9843617    | A2 | 08-10-1998           |

3 11

| REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL                     |         |   |                      | Solicitud Internacional No.          |            |    |                      |
|-------------------------------------------------------|---------|---|----------------------|--------------------------------------|------------|----|----------------------|
| Informe sobre miembros de familia de patentes         |         |   |                      | PCT/EP 02/02862                      |            |    |                      |
| Documento de patente citado en el reporte de búsqueda |         |   | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes |            |    | Fecha de publicación |
| US                                                    | 6080788 | A |                      | EP                                   | 0969744    | A2 | 12-01-2000           |
|                                                       |         |   |                      | NZ                                   | 338026     | A  | 28-09-2001           |
|                                                       |         |   |                      | US                                   | 6232346    | B1 | 15-05-2001           |
|                                                       |         |   |                      | US                                   | 2001041741 | A1 | 15-11-2001           |
| WO                                                    | 0158271 | A | 16-08-2001           | WO                                   | 0158271    | A1 | 16-08-2001           |
|                                                       |         |   |                      | US                                   | 2001043983 | A1 | 22-11-2001           |
| WO                                                    | 0151088 | A | 19-07-2001           | WO                                   | 0151088    | A1 | 19-07-2001           |
| WO                                                    | 0126666 | A | 19-04-2001           | IT                                   | RM990618   | A1 | 09-04-2001           |
|                                                       |         |   |                      | AU                                   | 7945600    | A  | 23-04-2001           |
|                                                       |         |   |                      | EP                                   | 1218022    | A2 | 03-07-2002           |
|                                                       |         |   |                      | WO                                   | 0126666    | A2 | 19-04-2001           |
|                                                       |         |   |                      | NO                                   | 20021640   | A  | 29-05-2002           |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/02862

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A23L1/302 A61K31/385

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, FSTA

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                            | Relevant to claim No.  |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| X          | WO 98 43617 A (SOLE MICHAEL J ;JEEJEEBHOY<br>KHURSHEED N (CA))<br>8 October 1998 (1998-10-08)<br>page 18, line 11-25; claims 1-26; examples<br>1,2<br>page 11, line 11 -page 14, line 13<br>page 8, line 27 -page 11, line 10 | 1-19                   |
| X          | US 5 916 912 A (AMES BRUCE N ET AL)<br>29 June 1999 (1999-06-29)<br>claims 1-10                                                                                                                                               | 1-19                   |
| X          | US 5 626 849 A (BARNES DAVID J ET AL)<br>6 May 1997 (1997-05-06)<br><br>column 4, line 44 -column 5, line 14;<br>claims 1-20; example 1; table 1<br><br>-/-                                                                   | 1-4,<br>6-14,<br>16-19 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.**\* Special categories of cited documents:****\*A\*** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance**\*E\*** earlier document but published on or after the international filing date**\*L\*** document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)**\*O\*** document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means**\*P\*** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed**\*T\*** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention**\*X\*** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone**\*Y\*** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.**\*Z\*** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2002

Date of mailing of the international search report

23/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1601 Patentamt 2  
NL - 2280 HW Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Uhl, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/02862

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                    | Relevant to claim No.  |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| X          | FR 2 761 887 A (ASMAR ROLAND)<br>16 October 1998 (1998-10-16)<br><br>page 4 -page 5<br>page 9 -page 10<br>page 11, line 20-30; claims 1-5<br>page 12, line 18-27                                      | 1-4,<br>6-14,<br>16-19 |
| X          | DE 198 06 890 A (BEIERSDORF AG)<br>26 August 1999 (1999-08-26)<br><br>examples 1-7                                                                                                                    | 1-4,<br>6-14,<br>16-19 |
| X          | WO 99 66913 A (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA<br>;CAVAZZA CLAUDIO (IT))<br>29 December 1999 (1999-12-29)<br>claims 1,6,8,9; examples 1-10; tables 1-3                                                    | 1-4,<br>6-14,<br>16-19 |
| X          | WO 00 11968 A (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA<br>;CAVAZZA CLAUDIO (IT))<br>9 March 2000 (2000-03-09)<br>claims 1-13; examples 1-6; tables 1-8                                                            | 1-6,<br>8-15,<br>17-19 |
| X          | US 5 973 004 A (HOWARD JAMES R)<br>26 October 1999 (1999-10-26)<br><br>column 3, line 17-35<br>column 4, line 1-47; examples 1,3<br>column 14, line 66 -column 15, line 55;<br>claims 1-20; example 8 | 1-4,<br>6-14,<br>16-19 |
| X          | US 6 080 788 A (SOLE MICHAEL J ET AL)<br>27 June 2000 (2000-06-27)<br><br>claims 1-13; example 1                                                                                                      | 1-4,<br>6-14,<br>16-19 |
| P,X        | WO 01 58271 A (JUVENON INC)<br>16 August 2001 (2001-08-16)<br>claims 1-7                                                                                                                              | 1-19                   |
| P,X        | WO 01 51088 A (CINCOTTA ANTHONY)<br>19 July 2001 (2001-07-19)<br><br>claims 1-14                                                                                                                      | 1-4,<br>6-14,<br>16-19 |
| X          | WO 01 26666 A (SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA<br>;CAVAZZA CLAUDIO (IT))<br>19 April 2001 (2001-04-19)<br>examples 1-9; tables 1-4                                                                        | 1-4,<br>6-14,<br>16-19 |

11 24

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 02/02862

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- ☒ Claims Nos.: 20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
A meaningful search is not possible on the basis of claim 20 because this claim is directed to - Method for treatment of the human or animal body by therapy - Rule 39.1(iv) PCT
- ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT  
Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 02/02862

12.75

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s)                                                                                                                                                                                                                       | Publication date                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 9843617 A                           | 08-10-1998       | US 6080788 A<br>AU 739353 B2<br>AU 6715398 A<br>BR 9808088 A<br>WO 9843617 A2<br>EP 0969744 A2<br>NZ 338026 A<br>US 6232346 B1<br>US 2001041741 A1                                                                                            | 27-06-2000<br>11-10-2001<br>22-10-1998<br>08-03-2000<br>08-10-1998<br>12-01-2000<br>28-09-2001<br>15-05-2001<br>15-11-2001                                                                       |
| US 5916912 A                           | 29-06-1999       | AU 722302 B2<br>AU 7971598 A<br>EP 1014965 A1<br>JP 2001508804 T<br>WO 9857627 A1                                                                                                                                                             | 27-07-2000<br>04-01-1999<br>05-07-2000<br>03-07-2001<br>23-12-1998                                                                                                                               |
| US 5626849 A                           | 06-05-1997       | NONE                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                  |
| FR 2761887 A                           | 16-10-1998       | FR 2761887 A1                                                                                                                                                                                                                                 | 16-10-1998                                                                                                                                                                                       |
| DE 19806890 A                          | 26-08-1999       | DE 19806890 A1<br>EP 0945126 A2                                                                                                                                                                                                               | 26-08-1999<br>29-09-1999                                                                                                                                                                         |
| WO 9966913 A                           | 29-12-1999       | IT RM980417 A1<br>AU 4390999 A<br>BR 9911440 A<br>CN 1306434 T<br>EE 200000741 A<br>EP 1089742 A2<br>WO 9966913 A2<br>JP 2002518437 T<br>NO 20006431 A<br>PL 345030 A1<br>SK 19292000 A3<br>TR 200003735 T2<br>US 6335038 B1                  | 23-12-1999<br>10-01-2000<br>20-03-2001<br>01-08-2001<br>15-04-2002<br>11-04-2001<br>29-12-1999<br>25-06-2002<br>22-02-2001<br>19-11-2001<br>06-08-2001<br>21-03-2001<br>01-01-2002               |
| WO 0011968 A                           | 09-03-2000       | IT RM980566 A1<br>AU 5387199 A<br>BR 9913288 A<br>CN 1315835 T<br>CZ 20010541 A3<br>EE 200100113 A<br>EP 1112005 A1<br>WO 0011968 A1<br>JP 2002523435 T<br>NO 20010954 A<br>PL 346318 A1<br>SK 2632001 A3<br>TR 200100610 T2<br>US 6365622 B1 | 01-03-2000<br>21-03-2000<br>22-05-2001<br>03-10-2001<br>12-09-2001<br>17-06-2002<br>04-07-2001<br>09-03-2000<br>30-07-2002<br>25-04-2001<br>28-01-2002<br>06-08-2001<br>23-07-2001<br>02-04-2002 |
| US 5973004 A                           | 26-10-1999       | US 5889055 A                                                                                                                                                                                                                                  | 30-03-1999                                                                                                                                                                                       |
| US 6080788 A                           | 27-06-2000       | AU 739353 B2<br>AU 6715398 A<br>BR 9808088 A<br>WO 9843617 A2                                                                                                                                                                                 | 11-10-2001<br>22-10-1998<br>08-03-2000<br>08-10-1998                                                                                                                                             |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

Int. Patent Application No  
**PCT/EP 02/02862**

76  
13

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                        | Publication<br>date                                                |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| US 6080788 A                              |                     | EP 0969744 A2<br>NZ 338026 A<br>US 6232346 B1<br>US 2001041741 A1                 | 12-01-2000<br>28-09-2001<br>15-05-2001<br>15-11-2001               |
| WO 0158271 A                              | 16-08-2001          | WO 0158271 A1<br>US 2001043983 A1                                                 | 16-08-2001<br>22-11-2001                                           |
| WO 0151088 A                              | 19-07-2001          | WO 0151088 A1                                                                     | 19-07-2001                                                         |
| WO 0126666 A                              | 19-04-2001          | IT RM990618 A1<br>AU 7945600 A<br>EP 1218022 A2<br>WO 0126666 A2<br>NO 20021640 A | 09-04-2001<br>23-04-2001<br>03-07-2002<br>19-04-2001<br>29-05-2002 |

37  
14

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Septiembre 19 de 2002 (19.09.2002)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/071874 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: A23L 1/302  
A61K 31/385

TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/02862

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 7 de 2002  
(07.03.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

01200871.0 Marzo 9 de 2001 (09.03.2001) EP

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. [CH/CH]; P.O. Box 353, CH-1800 Vevey (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): MALNOE, Armand [FR/CH]; Montaubion-Chardonney, CH-1041 Dommarin (CH). PRIDMORE-MERTEN, Sylvie [FR/CH]; 142, rue des Jorat, CH-1000 Lausanne 26 (CH).

(74) Representante Común: SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.; Chautard Cécile, PO Box 353, CH-1800 Vevey (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AU, BR, CA, CN, CO, CR, CZ, DM, EC, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LK, MA, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, US.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE,

**Declaraciones según la Regla 4.17:**

- relativo al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (regla 4.17.ii) para las siguientes designaciones AU, BR, CA, CN, CO, CR, CZ, DM, EC, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LK, MA, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- relativo al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para las siguientes designaciones AU, BR, CA, CN, CO, CR, CZ, DM, EC, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LK, MA, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

- relativo a la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

- relativo a la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

**Publicado:**

- con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:  
Enero 9 de 2003

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPOSICIÓN QUE MEJORA LAS DEFICIENCIAS FISIOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA EDAD Y QUE INCREMENTA LA LONGEVIDAD"

(57) Resumen: La invención se relaciona con una composición de alimento diseñada para evitar o restaurar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad en los mamíferos, la cual comprende una combinación que es capaz de imitar los efectos de la restricción calórica sobre la expresión de genes, la combinación contiene por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante.

## (12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
19 September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/071874 A3(51) International Patent Classification: A23L 1/302,  
A61K 31/385GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

(21) International Application Number: PCT/EP02/02862

## Declarations under Rule 4.17:

(22) International Filing Date: 7 March 2002 (07.03.2002)

*as to applicant's entitlement to apply for and be granted  
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AU,  
BR, CA, CN, CO, CR, CZ, DM, EC, HU, ID, IL, IN, JP,  
KR, LK, MA, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, ARIPO patent  
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB,  
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG)*

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 01200871.0 9 March 2001 (09.03.2001) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): SOCI-  
ETE DES PRODUITS NESTLE S.A. [CH/CH]; P.O. Box  
353, CH-1800 Vevey (CH).*as to the applicant's entitlement to claim the priority of the  
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-  
nations AU, BR, CA, CN, CO, CR, CZ, DM, EC, HU, ID, IL,  
IN, JP, KR, LK, MA, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, ARIPO  
patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,  
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI  
patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG)*

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MALNOE, Armand  
[FR/CH]; Montauban-Chardonnay, CH-1041 Dommarin  
(CH). FRIDMORE-MERTEN, Sylvie [FR/CH]; 142, rue  
dne Jorat, CH-1000 Lancy 26 (CH).*of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*  
*of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*(74) Common Representative: SOCIETE DES PRODUITS  
NESTLE S.A.; Chautard Cécile, PO Box 353, CH-1800  
Vevey (CH).

## Published:

— with international search report

(81) Designated States (national): AU, BR, CA, CN, CO, CR,  
CZ, DM, EC, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LK, MA, MX, NO,  
NZ, PH, PL, SG, TN, US.(86) Date of publication of the international search report:  
9 January 2003(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KR, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: COMPOSITION IMPROVING AGE-RELATED PHYSIOLOGICAL DEFICITS AND INCREASING LONGEVITY

(57) Abstract: The invention relates to a food composition intended to prevent or restore age-related functional deficits in mammals, which comprises a combination being able to mimic the effects of caloric restriction on gene expression, said combination containing at least one molecule that stimulates energy metabolism of the cell and at least one antioxidant.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE  
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE  
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Una composición de alimento, diseñada para evitar o restaurar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad en mamíferos, la cual comprende una combinación que es capaz para imitar los efectos de la restricción calórica sobre la expresión de genes, la combinación contiene por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante.

2. Una composición de alimento, de conformidad con la reivindicación 1, en donde la molécula estimula en particular el metabolismo de energía de la mitocondria.

3. Una composición de alimento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde la molécula es L-carnitina, creatina, ácidos grasos (monoinsaturados y poliinsaturados, particularmente ácidos grasos omega-3), cardiolipina, nicotinamida o carbohidratos y fuentes naturales de los mismos.

4. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a

21  
18

3, en donde la cantidad de la molécula es de por lo menos 1 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de 1 mg por kg de peso corporal por día.

5

5. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el antioxidante es una fuente de tioles tales como ácido lipoico, cisteína, cistina, metionina, S-adenosil-metionina, taurina, glutatión o fuentes naturales de los mismos, o un compuesto que suprarregula su biosíntesis in vivo.

6. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad del antioxidante es de por lo menos 0.025 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de 0.025 mg a 250 mg por kg de peso corporal por día.

20

7. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual el antioxidante se utiliza solo o en asociación con otros antioxidantes tales como vitamina C, vitamina E, carotenoides, ubiquinonas, catequinas de

25

té, extractos de café que contienen polifenoles y/o diterpenos, extractos de ginkgo biloba, extractos de uva o de semillas de uva, ricos en proantocianidinas, extractos de especias, extractos de soya que contienen isoflavonas y fitoestrógenos relacionados y otras fuentes de flavonoides con actividad antioxidante o compuestos que suprarregulan las defensas antioxidantes celulares tales como ácido ursodesoxicólico, ácido ursólico, ginseng y ginsenoides y fuentes naturales de los mismos.

8. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la cual es un alimento para mascotas nutricionalmente completo o un suplemento de la dieta.

9. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual es un alimento para humanos, nutricionalmente completo, o un suplemento de la dieta.

10. Una composición de alimento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la cual comprende además un microorganismo prebiótico y/o un probiótico.

28  
29

11. Una composición de alimento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la cual evita o retarda las disfunciones de la mitocondria que se presentan durante el envejecimiento al modular y/o regular la expresión de genes relacionados con el metabolismo de energía.

12. Una composición de alimento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la cual mejora adicionalmente la función de musculoesquelético y cardíaco, la función vascular, la función cognoscitiva, visión, oído, olfato, la calidad de la piel y el recubrimiento, la salud ósea y de las articulaciones, la salud renal, la función del intestino, la función inmune, la sensibilidad a insulina y los procesos inflamatorios.

13. El uso de una combinación que es capaz de imitar los efectos de restricción calórica en la expresión de genes, el cual comprende por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante, para la preparación de una composición diseñada para evitar o restaurar deficiencias funcionales relacionadas con la

24

edad en mamíferos.

14. El uso de conformidad con la reivindicación 13, en donde la molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y en particular el metabolismo de energía de la mitocondria es L-carnitina, creatina, ácidos grasos (monoinsaturados y poliinsaturados, particularmente ácidos grasos omega-3), cardiolipina, nicotinamida o carbohidratos y fuentes naturales de los mismos.

15. El uso de conformidad con la reivindicación 13 ó 14, en donde el antioxidante es una fuente de tioles (por ejemplo ácido lipoico, cisteína, cistina, metionina, S-adenosil-metionina, taurina, glutatión y fuentes naturales de los mismos), o un compuesto que suprarregula su biosíntesis in vivo.

16. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el cual el antioxidante se utiliza solo o en asociación con otros antioxidantes tales como vitamina C, vitamina E, carotenoides, ubiquinonas, catequinas de té, extractos de café que contienen polifenoles y/o diterpenos, extractos de ginkgo biloba, extractos de uva o de

28  
22

semillas de uva ricos en proantocianidinas, extractos de especias, extractos de soya que contienen isoflavonas y fitoestrógenos relacionados y otras fuentes de flavonoides con actividad antioxidante o compuestos que suoprarregulan la defensa antioxidante celular (por ejemplo ácido ursodesoxicólico para glutatión S-transferasa aumentada, ácido ursólico para catalasa aumentada, ginseng y ginsenoides para aumento de superóxido-dismutasa y fuentes naturales de los mismos, es decir, medicinas herbales).

17. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde la cantidad de la molécula es de por lo menos 1 mg por kg de peso corporal por día, de manera preferible de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por día, y la cantidad del antioxidante es de por lo menos 0.025 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de 0.025 mg a 250 mg por kg de peso corporal por día.

18. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, el cual evita o retarda las disfunciones de la mitocondria que se presentan durante el envejecimiento por modulación y/o regulación de la expresión de genes, relacionado con el

metabolismo de energía.

19. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, el cual mejora  
5 adicionalmente la función de musculoesquelético y cardíaco, función vascular, función cognoscitiva, visión, oído, olfato, calidad de la piel y del recubrimiento, salud ósea y de las articulaciones, salud renal, función del intestino, función inmune,  
10 sensibilidad a insulina, o procesos inflamatorios.

20. Un método para evitar o restaurar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad en mamíferos, que comprende administrar al mamífero una  
15 composición de alimentos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 12.

**Claims**

1. A food composition intended to prevent or restore age-related functional deficits in mammals, which comprises a combination being able to mimic the effects of caloric restriction on gene expression, said combination containing at least one molecule that stimulates energy metabolism of the cell and at least one antioxidant.
2. A food composition according to claim 1, wherein said molecule stimulates in particular energy metabolism of the mitochondria.
3. A food composition according to claim 1 or 2, wherein said molecule is L-carnitine, creatine, fatty acids (monounsaturated and polyunsaturated, particularly omega-3 fatty acids), cardiolipin, nicotinamide or carbohydrate and natural sources thereof.
4. A food composition according to one of claims 1 to 3, wherein the amount of said molecule is of at least 1mg per kg of body weight per day, preferably from 1mg to 1 g per kg of body weight per day.
5. A food composition according to one of claims 1 to 4, wherein the antioxidant is a source of thiols such as lipoic acid, cysteine, cystine, methionine, S-adenosyl-methionine, taurine, glutathione or natural sources thereof, or a compound that upregulate their biosynthesis in vivo.
6. A food composition according to one of claims 1 to 5, wherein the amount of the antioxidant is of at least 0.025 mg per kg of body weight per day, preferably from 0.025 mg to 250mg per kg of body weight per day.
7. A food composition according to any of claims 1 to 6, in which the antioxidant is used alone or in association with other antioxidants such as vitamin C, vitamin E, carotenoids, ubiquinones, tea catechins, coffee extracts containing polyphenols and/or diterpenes, ginkgo biloba extracts, grape or grape seed extracts rich in proanthocyanidins, spice extracts, soy extracts containing isoflavones and

related phytoestrogens and other sources of flavonoids with antioxidant activity or compounds that upregulate cell antioxidant defenses such as ursodeoxycholic acid, ursolic acid, ginseng and ginsenosides and natural sources thereof.

5        8. A food composition according to any of claims 1 to 7, which is a nutritionally complete pet food or a dietary supplement.

9. A food composition according to any of claims 1 to 8, which is a nutritionally complete human food, or a dietary supplement.

10

10. A food composition according to any of claims 1 to 9, which further comprises a prebiotic and/or a probiotic micro-organism.

11. A food composition according to one of claims 1 to 10, which prevents or  
15 delay mitochondria dysfunction's occurring during aging by modulating and/or regulating expression of genes linked to energy metabolism.

12. A food composition according to one of claims 1 to 11, which further  
improves skeletal and cardiac muscle function, vascular function, cognitive function,  
20 vision, hearing, olfaction, skin and coat quality, bone and joint health, renal health, gut function, immune function, insulin sensitivity, inflammatory processes.

13. Use of a combination being able to mimic the effects of caloric restriction on  
gene expression, which comprises at least one molecule that stimulates energy  
25 metabolism of the cell and at least one antioxidant, for the preparation of a composition intended to prevent or restore age-related functional deficits in mammals.

14. The use according to claim 13, wherein the molecule that stimulates energy  
30 metabolism of the cell and in particular the energy metabolism of the mitochondria is L-carnitine, creatine, fatty acids (mono and polyunsaturated, particularly omega-3 fatty acids), cardiolipin, nicotinamide or carbohydrate and natural sources thereof.

15. The use according to claim 13 or 14, wherein the antioxidant is a source of thiols (e.g. Lipoic acid, cysteine, cystine, methionine, S-adenosyl-methionine, taurine, glutathione and natural sources thereof), or a compound that upregulate their biosynthesis in vivo.

5

16. The use according to any of claims 13 to 15, in which the antioxidant is used alone or in association with other antioxidants such as vitamin C, vitamin E, carotenoids, ubiquinones, tea catechins, coffee extracts containing polyphenols and/or diterpenes, ginkgo biloba extracts, grape or grape seed extracts rich in proanthocyanidins, spice extracts, soy extracts containing isoflavones and related phytoestrogens and other sources of flavonoids with antioxidant activity or compounds that upregulate cell antioxidant defense (e.g. ursodeoxycholic acid for increased glutathione S-transferase, ursolic acid for increased catalase, ginseng and ginsenosides for increase superoxide dismutase and natural sources thereof i.e. herbal medicines).

10

15

17. The use according to any of claims 13 to 16, wherein the amount of said molecule is of at least 1mg per kg of body weight per day, preferably from 1mg to 1 g per kg of body weight per day and the amount of said antioxidant is of at least 0.025 mg per kg of body weight per day, preferably from 0.025 mg to 250mg per kg of body weight per day.

20

18. The use according to one of claims 13 to 17, which prevents or delay mitochondria dysfunction's occurring during aging by modulating and/or regulating expression of genes linked to energy metabolism.

25

19. The use according to one of claims 13 to 18, which further improves skeletal and cardiac muscle function, vascular function, cognitive function, vision, hearing, olfaction, skin and coat quality, bone and joint health, renal health, gut function, immune function, insulin sensitivity, inflammatory processes.

30

20. A method to prevent or restore age-related functional deficits in mammals, comprising administering to the mammal a food composition according to claim 1 to 12.

36  
27

31  
78

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

(Reporte Racionalizado de acuerdo a la Notificación del Presidente de la EPO publicado en el OJ11/2001)

|                                                                                                 |                                                                                                                                   |                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br>6980/WO                                      | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416) |                                                |
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/EP 02/02862                                                  | Fecha de registro internacional (día/mes/año)<br>07/03/2002                                                                       | Fecha de prioridad (día/mes/año)<br>09/03/2001 |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7<br><br>A23L1/302 |                                                                                                                                   |                                                |
| Solicitante<br><br>SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S.A. et al                                       |                                                                                                                                   |                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.</p> <p>2. Este REPORTE consta de un total de <u>  2  </u> páginas, incluyendo la carátula.</p> <p><input type="checkbox"/> Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).<br/>Estos anexos constan de un total de <u>      </u> páginas.</p>                                                                                                                                                   |                                                                         |
| <p>3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Bases del Reporte</p> <p>II <input type="checkbox"/> Prioridad</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Falta de unidad de invención</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Ciertos documentos citados</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Ciertos defectos en la solicitud internacional</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</p> |                                                                         |
| Fecha de presentación de la demanda<br>13/09/2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Fecha de terminación de este reporte<br>15/05/2003                      |
| Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar:<br>European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eprmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Funcionario autorizado<br>CECCHINI R<br><br>Teléfono (+49-89) 2399 2828 |

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR  
INTERNACIONAL**

---

Solicitud internacional No. PCT/EP 02/02862

32  
29

**I. Bases del Reporte**

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

**III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.**

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo o ser industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2) o (3) y Regla 66.1(e) del PCT); véase también el reporte de búsqueda internacional).

**V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.**

En el grado en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III arriba), lo siguiente es puntualizado:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones, las cuales han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y la correspondiente reivindicación citada).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

|                                                                                                  |                                                                                                                               |                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>6980/WO</b>                                          | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |                                                     |
| International application No.<br><b>PCT/EP 02/ 02862</b>                                         | International filing date (day/month/year)<br><b>07/03/2002</b>                                                               | Priority date (day/month/year)<br><b>09/03/2001</b> |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>A23L1/302</b> |                                                                                                                               |                                                     |
| Applicant<br><b>SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S.A. et al</b>                                       |                                                                                                                               |                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consists of a total of _____ sheets.</p>                                                                                                                                                       |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Date of submission of the demand<br><b>13/09/2002</b>                                                                                                                                                                                       | Date of completion of this report<br><b>15/05/2003</b>                 |
| Name and mailing address of the IPEA/<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 upmu d<br>Fax: (+49-89) 2399-4465 | Authorized officer<br><b>CECCHINI R</b><br><br>Tel. (+49-89) 2399 2828 |



34  
31

**I. Basis of the report**

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability**

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

## **ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**COMPOSICIÓN QUE MEJORA LAS DEFICIENCIAS FISIOLÓGICAS  
RELACIONADAS CON LA EDAD Y QUE INCREMENTA LA LONGEVIDAD**

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5

La invención se relaciona con una composición  
de alimento diseñada para evitar o restaurar las  
deficiencias funcionales relacionadas con la edad en  
los mamíferos, la cual comprende una combinación que es  
10 capaz de imitar los efectos de la restricción calórica  
sobre la expresión de genes, la combinación contiene  
por lo menos una molécula que estimula el metabolismo  
de energía de la célula y por lo menos un antioxidante.

15

20

25

**COMPOSICIÓN QUE MEJORA LAS DEFICIENCIAS FISIOLÓGICAS  
RELACIONADAS CON LA EDAD Y QUE INCREMENTA LA LONGEVIDAD**

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

5

Esta invención se relaciona con una composición para mejorar las deficiencias fisiológicas relacionadas con la edad y para extender la duración de la vida en los mamíferos. La invención también se relaciona con un método para mejorar la condición de los mamíferos viejos, particularmente al prevenir o restaurar los cambios metabólicos relacionados con la edad, particularmente aquellos relacionados con disfunciones mitocondriales.

15

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los mamíferos viejos con frecuencia se vuelven frágiles en los últimos años de vida. Desde un punto de vista de apariencia, se vuelven delgados y tienen una condición pobre cutánea y de recubrimiento. Otros síntomas incluyen rigidez en las articulaciones, pérdida de masa corporal magra, pérdida de energía, aumento de peso, desórdenes neurológicos y problemas en el sistema digestivo.

25

Algunos de estos problemas se pueden tratar efectivamente utilizando medicamentos, pero una mejor alternativa sería retrasar el inicio de estos problemas o tratar estos problemas mediante una dieta. En particular, los animales viejos deben ser alimentados con un alimento de mantenimiento y balanceado que contenga proteína de alta calidad, cantidades menores de grasa para reducir la ingestión de energía, fibra en la dieta, y antioxidantes. Sin embargo, pese al uso de alimentos de mantenimiento balanceados, la condición de los animales viejos puede deteriorarse rápidamente.

A nivel molecular, se sabe que la función mitocondrial se daña durante el envejecimiento y esto se asocia con deficiencias funcionales importantes (físicas y de conocimiento) así como con el desarrollo de enfermedades degenerativas.

En realidad, la mitocondria genera la mayor parte de la energía de la célula principalmente por fosforilación oxidativa, un proceso complejo que utiliza electrones generados a través de la oxidación de glucosa y ácidos grasos para generar ATP. Se ha demostrado que las proteínas del complejo de fosforilación oxidativa de la mitocondria se dañan con la edad, lo que lleva a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una disminución

en la eficiencia de producción de energía. Los radicales libres producidos por respiración aeróbica provocan daños oxidativos acumulativos que dan como resultado envejecimiento y muerte celular. El impacto más grande del incremento relacionado con la edad en las ROS será en los tejidos somáticos constituidos de células postmitóticas que no se replican (músculos: cardíaco y esquelético, tejidos nerviosos: cerebro, pigmento retinal, epitelio).

10                    Se han reportado en la mitocondria numerosos cambios relacionados con la edad. El daño oxidativo al ADN mitocondrial (ADN mt) aumenta con la edad (Beckman KB, Ames BN (1999) *Mutat Res.* 424 (1-2):51-8) junto con la oxidación de glutatión (GSH) un sistema antioxidante intracelular principal, el cual juega un papel importante en la protección contra el daño oxidativo al ADN mt relacionado con la edad. También se observa con la edad un incremento sustancial en la oxidación de proteínas (Stadtman ER. (1991), *Science* 257 (5074):1220-4). El incremento relacionado con la edad en la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga se ha relacionado con la elevada capacidad de peroxidación de los lípidos micondriales cuando se envejece. Esto se ilustra bien por el cambio en la composición de cardiolipina, un fosfolípido que se

15

20

25

encuentra principalmente en mitocondria, cuya composición de ácido graso tiende a desplazarse hacia un estado más insaturado con la sustitución 18:2 de las cadenas acilo con las más peroxidables 22:4 y 22:5 cuando se envejece (Laganier S, Yu BP (1993), *Gerontology* 39 (1):7-18. También se ha reportado que el contenido de cardiolipina en la mitocondria disminuye con la edad. La cardiolipina interactúa con muchos componentes de la membrana interior de la mitocondria tales como citocromo-oxidasa, transportadores/translocalizadores (ADP/ATP, fosfato, piruvato, carnitina, etcétera), y juega un papel activo en su actividad (Hoch FL. (1992) *Biochim Biophys Acta*. 1113(1)71-133; Paradies G, Ruggiero FM. (1990) *Biochim Biophys Acta*. 1016(2):207-12). El metabolismo de energía de la mitocrondria depende del transporte de metabolitos tales como el piruvato a través de la membrana interior de la mitocrondria. El transporte de piruvato es mediado por portadores (Hoch FL. (1988) *Prog Lipid Res*. 27(3):199-270) y se ha demostrado un requerimiento por cardiolipina para una actividad óptima de la piruvato-translocasa (Paradies G. Ruggiero FM. (1990) *Biochim Biophys Acta*. 1016 (2):207-12). Otras modificaciones tales como una disminución en el potencial de membrana mitocondrial y cambios

3847

morfológicos (hinchazón, capa cristalina alterada, vacualización de la matriz) se asocian con estrés oxidativo crónico y envejecimiento.

Se han descrito varias intervenciones alimenticias que restauran los cambios metabólicos relacionados con la edad y que incrementan la longevidad.

Por ejemplo, la restricción calórica a largo plazo (CR) iniciada antes de la vida media, retarda el envejecimiento y tiene efectos múltiples en el metabolismo de la célula. En realidad, la CR disminuye el daño oxidativo al ADN, proteínas y lípidos en roedores (Shigenaga MK, Ames BN. (1994) in: Natural Antioxidants in Human Health and Disease, B. Frei editor, Academic Press, New York. pp 63-106), incrementa la actividad motora en roedores, reduce la pérdida de fibra y la acumulación relacionada con la edad de fibras disfuncionales (Aspnes LE et al. (1997) *FASEB J.* 11(7):573-81). Sin embargo, la restricción de alimento prolongado en la vida en mascotas no es práctica ni es considerada adecuada por los propietarios de mascotas.

Por lo tanto, existe una necesidad de maneras nutricionales no restringidas y eficientes de mejorar las deficiencias fisiológicas relacionadas con la edad

y prolongar la esperanza de vida en humanos y animales, más particularmente en mascotas.

#### DESCRIPCIÓN BREVE DE LA INVENCION

5

En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición de alimentos diseñada para evitar o restaurar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad en mamíferos al invertir la expresión de alteraciones de genes relacionados con la edad, el cual comprende una combinación que es capaz de imitar los efectos de la restricción calórica de la expresión de genes, la combinación contiene por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante.

En realidad, se ha encontrado sorprendentemente que los efectos de la restricción calórica en la expresión de genes se pueden imitar por intervenciones nutricionales que no limitan la ingestión calórica pero que dan como resultado una función mejorada de las mitocondrias. De hecho, es posible dirigirse a la función mitocondrial a través de la intervención alimenticia y tener impacto sobre los genes relacionados con el metabolismo de energía y la

longevidad.

En una modalidad preferida, la molécula que estimula el metabolismo de energía es cualquier nutriente que mejore la producción de energía en la mitocondria, tal como L-carnitina, creatina, ácidos grasos (monoinsaturados y poliinsaturados, particularmente ácidos grasos omega-3), cardiolipina, nicotinamida, carbohidratos y fuentes naturales de los mismos, por ejemplo.

El antioxidante intenta evitar el daño oxidativo que pueda resultar de la alteración de la homeostasis de ATP/ADP y/o de NAD<sup>+</sup>/NADH, o de ambas, debido a una disponibilidad/utilización aumentada del sustrato en la mitocondria envejecida. Entre los antioxidantes, se utilizan preferiblemente fuentes de tioles, compuestos que disminuyen la oxidación de proteínas y compuestos que suprarregulan las defensas antioxidantes de las células.

La composición de alimento puede ser un alimento completo y nutricionalmente balanceado para humano o animal. También puede ser un suplemento alimenticio, por ejemplo.

La composición de alimento de acuerdo con la presente invención puede evitar o retardar las disfunciones mitocondriales que se presentan durante el

envejecimiento al modular y/o regular la expresión de genes relacionados con el metabolismo de energía. También puede proporcionar beneficios múltiples al mejorar deficiencias funcionales relacionadas con la edad, por ejemplo en la función de los músculos esquelético y cardíaco, la función vascular, la función cognoscitiva, la visión, la función auditiva, olfativa, la piel y la calidad del revestimiento cutáneo, la salud de huesos y articulaciones, la salud renal, la función intestinal, la función inmune, la sensibilidad a insulina, procesos inflamatorios, incidencia de cáncer y finalmente incrementar la longevidad en mascotas.

En otro aspecto, esta invención se relaciona con el uso de una combinación que es capaz de imitar los efectos de la restricción calórica en la expresión de genes, el cual comprende por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante, para la preparación de una composición diseñada para evitar o restaurar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad, en mamíferos.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un método para evitar o restaurar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad en

mamíferos, que comprende administrar al mamífero una composición de alimento que comprende una combinación que es capaz de imitar los efectos de la restricción calórica en la expresión de genes, la combinación  
5 contiene por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante.

La composición puede ser administrada al mamífero como un suplemento a la dieta normal o como un  
10 componente de un alimento nutricionalmente completo. Se prefiere incluir el agente nutricional en un alimento nutricionalmente completo.

La administración a un mamífero de la composición de alimento como se describe en lo  
15 anterior, resulta en una función mitocondrial mejorada, que también imita los efectos de una restricción calórica en la expresión de genes sin limitar la ingestión calórica.

## 20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Con respecto al primer objetivo de la presente invención, se proporciona una composición de alimento diseñada para evitar o restaurar deficiencias  
25 funcionales relacionadas con la edad en mamíferos al

revertir las alteraciones en la expresión de genes relacionadas con la edad, el cual comprende una combinación que es capaz de imitar los efectos de la restricción calórica en la expresión de genes, la  
5 combinación contiene por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante.

En una modalidad preferida, tal molécula estimula en particular el metabolismo de energía de la  
10 mitocondria.

En realidad, se ha descubierto sorprendentemente que los efectos de la restricción calórica sobre la expresión de genes pueden ser imitados por intervenciones nutricionales que no  
15 limitan la ingestión calórica pero que dan como resultado una función mitocondrial mejorada.

La molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y en particular el metabolismo de energía de la mitocondria puede ser L-carnitina,  
20 creatina, ácidos grasos (ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados, particularmente ácidos grasos omega-3), cardiolipina, nicotinamida, carbohidratos y fuentes naturales de las mismas, por ejemplo.

Preferiblemente, la cantidad de tal molécula  
25 es de por lo menos 1 mg por kg de peso corporal por

57  
44

día, de manera más preferible de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por día.

Los antioxidantes son compuestos que disminuyen la oxidación de proteínas (por ejemplo impiden la formación de carbonilos en la proteína). También pueden ser fuentes de tioles, por ejemplo ácido lipoico, cisteína, cistina, metionina, S-adenosilmetionina, taurina, glutatión y fuentes naturales de los mismos), o compuestos que suprarregulan su biosíntesis in vivo, por ejemplo.

El antioxidante, de acuerdo con la invención, se puede utilizar solo o en asociación con otros antioxidantes tales como vitamina C, vitamina E (tocoferoles y tocotrienoles), carotenoides (carotenos, licopeno, luteína, zeaxantina), ubiquinonas (por ejemplo CoQ10), catequinas de té (por ejemplo galato de epigallocatequina), extractos de café que contienen polifenoles y/o diterpenos, o ambos (por ejemplo kawheol y cafestol), extractos de ginkgo biloba, extractos de uva o de semilla de uva ricos en proantocianidinas, extracto de especias (por ejemplo romero), extractos de soya que contienen isoflavonas y fitoestrógenos relacionados y otras fuentes de flavonoides con actividad antioxidante, compuestos que suprarregulan la defensa antioxidante de la célula (por

4B  
45

ejemplo ácido ursodesoxicólico para glutatión-S-transferasa aumentada, ácido ursólico para catalasa aumentada, ginseng y gíngenosídes para superóxido-dismutasa aumentada y fuentes naturales de las mismas, por ejemplo medicinas herbales).

Preferiblemente, la cantidad del antioxidante es de por lo menos 0.025 mg por kg de peso corporal por día, de manera más preferible de 0.025 mg a 250 mg por kg de peso corporal por día.

La composición de alimento puede ser un alimento completo y nutricionalmente equilibrado. También puede ser un suplemento alimenticio, por ejemplo.

En una modalidad, se puede preparar un alimento para mascotas nutricionalmente completo. El alimento para mascotas nutricionalmente completo puede estar en cualquier forma adecuada; por ejemplo en forma seca, en forma semihumedecida o en forma húmeda; puede ser un producto de alimento para mascotas congelado o estable en anaquel. Estos productos para mascotas se pueden elaborar como es convencional. Además de la combinación de acuerdo con la invención, estos alimentos para mascotas pueden incluir cualquiera de una o más fuentes de carbohidratos, una fuente de proteínas y una fuente de lípidos.

Se puede utilizar cualquier fuente adecuada de carbohidratos. Preferiblemente, la fuente de carbohidratos se proporciona en forma de granos, harinas y almidones. Por ejemplo, la fuente de carbohidratos puede ser arroz, cebada, sorgo, mijo, avena, harina de maíz o harina de trigo. También se pueden utilizar azúcares sencillos tales como sacarosa, glucosa y jarabes de maíz. La cantidad de carbohidratos proporcionados por la fuente de carbohidratos se puede seleccionar según se desee. Por ejemplo, el alimento para mascotas puede contener hasta aproximadamente 6% en peso de carbohidratos.

Se pueden seleccionar fuentes adecuadas de proteínas a partir de cualquier fuente adecuada, animal o vegetal, de proteínas; por ejemplo, carne de alimento muscular o esquelético, y alimento de huesos y de carne, alimento para aves de corral, alimento para peces, proteínas lácteas, gluten de maíz, gluten de trigo, harina de soya, concentrados de proteína de soya, aislados de proteína de soya, proteínas de huevo, suero, caseína, gluten, y similares. Para animales viejos, se prefiere que la fuente de proteína contenga una proteína animal de alta calidad. La cantidad de proteína proporcionada por la fuente de proteínas se puede seleccionar según se desee. Por ejemplo, el

alimento para mascotas puede contener aproximadamente 12% hasta aproximadamente 70% en peso de proteína, en una base seca.

El alimento para mascotas puede contener una  
5 fuente de grasa. Se puede utilizar cualquier fuente de  
grasa adecuada, tanto grasas animales como grasas  
vegetales. Preferiblemente, la fuente de grasa es una  
fuente de grasa animal tal como sebo. También se  
pueden utilizar aceites vegetales tales como aceite de  
10 maíz, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de  
colza, aceite de soya, aceite de oliva y otros aceites  
ricos en ácidos grasos monoinsaturados y  
poliinsaturados. Además de los ácidos grasos  
esenciales (ácido linoleico y alfa-linoleico), la  
15 fuente de grasas puede incluir ácidos grasos de cadena  
larga. Los ácidos grasos de cadena larga, adecuados  
incluyen ácido gamma-linoleico, ácido estearidónico,  
ácido araquidónico, ácido eicosapentanoico, y ácido  
docosahehexanoico. Los aceites de pescado son una fuente  
20 adecuada de ácido eicosapentanoico y ácido  
docosahehexanoico. El aceite de borraja, aceite de  
casis, y aceite de hierba del asno son fuentes  
adecuadas de ácido gamma linoleico. El aceite de  
colza, aceite de soya, aceite de linaza y aceite de  
25 nuez son fuentes adecuadas de ácido alfa-linoleico. El

SM  
48

aceite de cártamo, el aceite de girasol, el aceite de maíz y el aceite de soya son fuentes adecuadas de ácido linoleico. El aceite de oliva, el aceite de colza (canola), el aceite de girasol y cártamo con alto contenido oleico, el aceite de cacahuete, el aceite de salvado de arroz son fuentes adecuadas de ácidos grasos monoinsaturados. La cantidad de grasa proporcionada por la fuente de grasa se puede seleccionar según se desee. Por ejemplo, el alimento para mascotas puede contener aproximadamente 5% hasta aproximadamente 40% en peso de grasa, en una base seca. Preferiblemente, el alimento para mascotas tiene una cantidad de grasa relativamente reducida.

El alimento para mascotas puede contener otros agentes activos tales como ácidos grasos de cadena larga. Los ácidos grasos de cadena larga adecuados incluyen ácido alfa-linoleico, ácido gamma-linoleico, ácido linoleico, ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico. Los aceites de pescado son una fuente adecuada de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico. El aceite de borraja, el aceite de semilla de casis y el aceite de hierba del asno son fuentes adecuadas de ácido gamma-linoleico. El aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de maíz y aceite de soya son fuentes adecuadas de ácido linoleico.

4952

La elección de las fuentes de carbohidratos, proteínas y lípidos no es crítica y se seleccionarán con base en las necesidades nutricionales del animal, consideraciones de gusto y el tipo de producto elaborado. Además, también se pueden incorporar diversos ingredientes adicionales, por ejemplo, azúcar, sal, especias, sazónadores, vitaminas, minerales, agentes saborizantes, gomas, prebióticos y microorganismos probióticos en el alimento para mascotas, según se desee.

Los prebióticos se pueden proporcionar en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, el prebiótico se puede proporcionar en forma de un material vegetal, el cual contiene el material prebiótico. Los materiales vegetales adecuados incluyen espárragos, alcachofas, cebollas, trigo, yacon o achicoria, o residuos de estos materiales vegetales. Alternativamente, el material prebiótico se puede proporcionar como un extracto de inulina o sus productos de hidrólisis conocidos comúnmente como fructooligosacáridos, galacto-oligosacáridos, xilooligosacáridos o derivados oligo de almidón. Los extractos de achicoria son particularmente adecuados. La concentración máxima del material prebiótico en el alimento para mascotas preferiblemente es de

aproximadamente 20% en peso, de manera especial aproximadamente 10% en peso. Por ejemplo, el material prebiótico puede comprender aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso del alimento para mascotas.

- 5 Para alimentos para mascotas los cuales utilizan achicoria como el material prebiótico, la achicoria puede incluirse para que constituya aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% en peso de la mezcla de alimentación; de manera más preferible aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso.

- 10 El microorganismo probiótico se puede seleccionar de uno o más microorganismos adecuados para consumo animal y los cuales son capaces de mejorar el equilibrio microbiano en el intestino. Los ejemplos de
- 15 microorganismos probióticos adecuados incluyen levaduras tales como *Saccharomyces*, *Debaromyces*, *Candida*, *Pichia* y *Torulopsis*, mohos tales como *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, y *Penicillium* y *Torulopsis* y bacterias tales como los géneros
- 20 *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Melissococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Staphylococcus*, *Peptostrepococcus*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Micrococcus*, *Leuconostoc*, *Weisella*,
- 25 *Aerococcus*, *Oenococcus* y *Lactobacillus*. Los ejemplos

específicos de microorganismos probióticos adecuados son: *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*,  
5 *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus casei* subsp. *casei*, *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus curvatus*, *Lactobacillus delbruckii* subsp. *lactis*,  
10 *Lactobacillus farciminus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus* GG), *Lactobacillus sake*, *Lactococcus lactis*, *Micrococcus varians*, *Pediococcus acidilactici*,  
15 *Pediococcus pentosaceus*, *Pediococcus acidilactici*, *Pediococcus halophilus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus carnosus* y *Staphylococcus xylosus*. Los microorganismos probióticos pueden estar en forma pulverizada y seca;  
20 especialmente en forma de esporas para microorganismos los cuales forman esporas. Además, si se desea, el microorganismo probiótico puede estar encapsulado para aumentar más la probabilidad de supervivencia; por ejemplo, en una matriz de azúcar, una matriz de grasa o  
25 una matriz de polisacáridos. Si se utiliza un

SS  
52

microorganismo probiótico, el alimento para mascotas preferiblemente contiene aproximadamente  $10^4$  a aproximadamente  $10^{10}$  células del microorganismo probiótico por gramo de alimento para mascotas; de manera más preferible de aproximadamente  $10^6$  a aproximadamente  $10^8$  células del microorganismo probiótico por gramo. El alimento para mascotas puede contener aproximadamente 0.5% a aproximadamente 20% en peso de la mezcla del microorganismo probiótico; de manera preferible aproximadamente 1% a aproximadamente 6% en peso; por ejemplo, aproximadamente 3% a aproximadamente 6% en peso.

Para mascotas viejas, el alimento para mascotas preferiblemente contiene proporcionalmente menos grasa que los alimentos para mascotas que son más jóvenes. Además, las fuentes de almidón pueden incluir uno o más de avena, arroz, cebada, trigo y maíz.

Para alimentos para mascotas secos, un proceso adecuado es cocinado por extrusión, aunque también se pueden utilizar horneado y otro proceso adecuado. Cuando se realiza cocinado por extrusión, el alimento para mascotas seco habitualmente se proporciona en forma de una galleta desmenuzada. Si se utiliza un material prebiótico, el material prebiótico se puede mezclar con los otros ingredientes del alimento para

mascotas seco antes del procesamiento. Un proceso adecuado se describe en la solicitud de Patente Europea No. 0850569; si se utiliza un microorganismo probiótico, el organismo se recubre mejor o se coloca  
5 como relleno dentro del alimento para mascotas seco. En la solicitud de Patente Europea No. 0862863 se describe un proceso adecuado.

Para alimentos húmedos, se puede utilizar el proceso descrito en la Patente de E. U. A. 4,781,939 y  
10 5,132,137 para elaborar productos de carne simulados. También se pueden utilizar otros procedimientos para elaborar productos de tipo en trozos; por ejemplo cocinados en un horno de vapor. Alternativamente, se pueden elaborar productos de tipo de hogaza al  
15 emulsificar un material de carne adecuado para elaborar una emulsión de carne, agregar un agente gelificante adecuado, y calentar la emulsión de carne antes de aplicarla como relleno en latas u otros envases.

En otra modalidad, se prepara una composición  
20 de alimento para consumo humano. Esta composición puede ser una fórmula completa nutricional, un producto lácteo, una bebida congelada o estable en anaquel, sopa, un suplemento alimenticio, un sustituto de carne, y una barra nutricional o bien una confitura.

25 Además de la combinación de acuerdo con la

invención, la fórmula nutricional puede comprender una fuente de proteínas. Se utilizan preferiblemente proteínas de la dieta como una fuente de proteínas. Las proteínas de la dieta puede ser cualquier proteína de la dieta adecuada; por ejemplo proteínas animales (tales como proteínas de leche, proteínas de carne y proteínas de huevo); proteínas vegetales (tales como proteína de soya, proteína de trigo, proteína de arroz, y proteína de chícharo); mezclas de aminoácidos libres; o combinaciones de los anteriores. Se prefieren particularmente proteínas de leche tales como caseína, proteínas de suero de leche y proteínas de soya. La composición también puede contener una fuente de carbohidratos y una fuente de grasas.

Si la fórmula nutricional incluye una fuente de grasas, la fuente de grasas preferiblemente proporciona aproximadamente 5% a aproximadamente 55% de la energía de la fórmula nutricional; por ejemplo, aproximadamente 20% a aproximadamente 50% de la energía. Los lípidos constituyen la fuente de grasas y pueden ser de manera adecuada grasas o mezclas de grasas. Las grasas vegetales son particularmente adecuadas; por ejemplo aceite de soya, aceite de palma, aceite de coco, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de canola, lecitinas y

similares. También se pueden agregar, si se desea, grasas animales tales como grasas de leche.

Se puede agregar una fuente de carbohidratos a la fórmula nutricional. Preferiblemente proporciona  
5 aproximadamente 40% a aproximadamente 80% de la energía de la composición nutricional. Se puede utilizar cualquier carbohidrato adecuado, por ejemplo sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, y maltodextrinas, y mezclas de los mismos. También se  
10 puede agregar si se desea fibra de la dieta. Si se utiliza, preferiblemente comprende hasta aproximadamente 5% de la energía de la fórmula nutricional. La fibra de la dieta puede ser cualquier forma de cualquier origen adecuado, que incluye por  
15 ejemplo, soya, chícharo, avena, pectina, goma guar, goma arábiga y fructooligosacáridos. Se pueden incluir en la fórmula nutricional vitaminas y minerales adecuados, en una cantidad que satisfaga las líneas de guía apropiadas.

20 Se pueden incorporar en la fórmula nutricional, si así se desea, uno o más emulsificantes de grado alimenticio; por ejemplo ésteres de ácido diacetil-tartárico de monoglicéridos y diglicéridos, lecitina y monoglicéridos y diglicéridos. De manera  
25 similar, se pueden incluir sales adecuadas y

estabilizantes.

La fórmula nutricional propuesta mejora o evita las deficiencias funcionales relacionadas con la edad y preferiblemente se administra enteralmente; por ejemplo, en forma de un polvo, un concentrado líquido, o una bebida lista para ingerirse. Si se desea elaborar una fórmula nutricional en polvo, la mezcla homogeneizada se transfiere a un aparato de secado adecuado tal como un secador por aspersión o un liofilizador y se convierte a un polvo.

En otra modalidad, se puede enriquecer un producto alimenticio habitual con la combinación de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, una leche fermentada, un yogurt, un queso fresco, una leche cuajada, una barra de confitura, hojuelas de cereal para desayuno o barras, bebidas, polvos de leche, productos basados en soya, productos fermentados que no son de leche o suplementos nutricionales para nutrición clínica. Así, la cantidad de la molécula que estimula el metabolismo de energía preferiblemente es de por lo menos 50 ppm en peso, y el antioxidante preferiblemente es de por lo menos 10 ppm en peso.

La composición de alimento de acuerdo con la presente invención puede evitar o retardar las disfunciones mitocondriales que se presentan durante el

60  
57

envejecimiento al modular y/o regular la expresión de genes relacionados con el metabolismo de energía de la célula.

Preferiblemente, los genes objetivos son aquellos genes involucrados en: (1) la producción de energía: glicólisis, gluconeogénesis, fosforilación oxidativa (complejos respiratorios I, II, III, IV, CoQ10, ATP-sintasa, adenina-nucleótido-translocasa), - oxidación y ciclo del ácido tricarboxílico; (2) biogénesis de mitocondrias: componentes de membrana (cardiolipina, PUFAS), portadores proteínicos (ADP/ATP, carnitina, fosfato), síntesis de proteínas; (3) proteasas (proteasa alcalina neutra); (4) producción de ROS y destoxificación (Mn-SOD, glutatión, UCP); (5) moduladores de inflamación.

Como los genes objetivos, la siguiente lista de genes, no exhaustiva, incluye genes involucrados en:

- Generación de ATP (creatina-cinasa de cerebro, creatina-cinasa muscular, creatina-cinasa mitosarcomérica, ATP-sintasa, adenina-nucleótido-translocasa, transportador de creatina, portador de tricarboxilato, transportador de fosfato, ...),
- glicólisis (alfa-enolasa, glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, glucosa-6-fosfatasa, piruvato-cinasa, fosfoglicerato-cinasa...),

- gluconeogénesis (glucosa-6-fosfatasa, glucosa 1,6-bis fosfatasa...),
- -oxidación (portador de carnitina, palmitoil, carnitina-transferasa...),
- 5 - respuesta inflamatoria (cox-2, ciclofilin C-AP, lisozima C...),
- biogénesis de mitocondria (LON proteasa de mitocondria, HSP70...),
- síntesis de ácidos grasos (ácido graso sintasa, 10 estearoil-CoA desaturasa,...),
- síntesis de cardiolipina (PA:CTP citidilil-transferasa...),
- recambio de proteínas (subunidad de proteasoma, proteínas ribosómicas,...),
- 15 - respuesta al estrés (NF- -B- p65, I- -B cadena -),
- tiol-proteasa (catepsina H y D...),
- y otros genes (receptor de hormona tiroidea, glutamina-sintasa...), por ejemplo.
- 20 La composición de alimento de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar beneficios múltiples al mejorar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad, por ejemplo en la función muscular esquelética y cardíaca, la función 25 vascular, la función cognoscitiva, visión, oído,

olfato, piel y calidad del recubrimiento, salud de huesos y articulaciones, salud renal, función intestinal, función inmune, sensibilidad a insulina, procesos inflamatorios, y finalmente aumentando la  
5 longevidad en mamíferos.

De acuerdo con otro aspecto, esta invención se relaciona con el uso de una combinación que es capaz de imitar los efectos de restricción calórica sobre la expresión de genes, la cual comprende por lo menos una  
10 molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante, para la preparación de una composición diseñada para evitar o restaurar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad en mamíferos.

15 La molécula y el antioxidante se han descrito en lo anterior.

De acuerdo a un último aspecto, esta invención proporciona un método para evitar o restaurar deficiencias funcionales relacionadas con la edad en  
20 mamíferos, que comprende administrar al mamífero una composición de alimento que comprende una combinación que es capaz de imitar los efectos de la restricción calórica sobre la expresión de genes, la combinación contiene por lo menos una molécula que estimula el  
25 metabolismo de energía de la célula y por lo menos un

antioxidante.

La composición se puede administrar al mamífero como un suplemento a la dieta normal o bien como un componente de un alimento nutricionalmente completo. Se prefiere preparar un alimento nutricionalmente completo como se describe en lo anterior.

Preferiblemente, la cantidad de composición de alimento que se va a consumir por el mamífero para obtener un efecto benéfico dependerá de su tamaño, su tipo y su edad. Sin embargo, habitualmente serán adecuadas las cantidades de molécula de por lo menos 1 mg por kg de peso corporal por día y una cantidad del antioxidante de por lo menos de 0.025 mg por kg de peso corporal por día.

La administración a una mascota o a un humano, de una composición de alimento como se describe en lo anterior, da como resultado una función mejorada mitocondrial, lo que también imita los efectos de la restricción calórica en la expresión de genes, sin limitar la ingestión de calorías ni sus efectos colaterales.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y de ninguna manera deben considerarse como limitantes de la materia objeto de la presente

solicitud. Todos los porcentajes se proporcionan en peso, a menos que se indique de otra manera.

**Ejemplo 1:** efecto de intervenciones dietéticas con antioxidantes y activadores de metabolismo de mitocondria en un modelo murino por perfil de expresión génica en músculo-esquelético.

- **Diseño del estudio:**

10           La intervención dietética fue de 3 meses, todos los grupos de animales se alimentaron Ad lib excepto para el grupo de ratones con restricción calórica que consumieron como alimento 67% del alimento diario por el grupo control Ad lib. El peso de los  
15           animales se midió una vez a la semana.

- **Animales:**

          Los ratones hembras C57/B16 se obtuvieron de Iffa credo (Francia) de 9 semanas de edad. Después de  
20           su llegada, los ratones se alojaron por grupos de 6 animales. Después de 3 semanas de adaptación, los ratones (12 semanas de edad) se aleatorizaron en 6 grupos (A al E) de 12 ratones cada uno y se alojaron individualmente. La intervención dietética fue de 3  
25           meses; los ratones tuvieron libre acceso al agua y se

les dieron ciclos de 12 horas de luz y 12 de oscuridad.

• **Dietas:**

La dieta control (dieta A) compuesta de 18% de proteínas (soya y suero de leche), 11% de grasa (aceite de soya), 59% de carbohidratos (almidón + sacarosa) y 10% de celulosa, se suplementó con extracto de ginkgo biloba (dieta E), o un coctel de antioxidantes que comprendía vitamina C, vitamina E, extracto de semillas de uvas y cisteína (dieta C) y/o L-carnitina (dieta D y F respectivamente). Para la restricción calórica (dieta B) se redujeron la grasa, el almidón y la sacarosa para proporcionar 67% del consumo calórico diario del grupo control Ad lib al tiempo que se proporciona 100% para proteínas, minerales y vitaminas.

Estas dietas son como sigue:

**Dieta A - Control:** 18% de proteínas (soya y suero de leche), 11% de grasa, 59% de carbohidratos, 5% de celulosa.

**Dieta B - Restricción calórica:** 18% de proteínas (soya y suero de leche), 7.7% de grasa, 32.5% de carbohidratos, 5% de celulosa.

**Dieta C - Coctel de antioxidantes:** Dieta A + 0.19% de vitamina C, 0.03% de vitamina E, 0.075% de extracto de semillas de uva, 0.4% de cisteína.

G3.66

**Dieta D:** Dieta A + 0.3% de L-carnitina + coctel de antioxidantes de dieta C.

**Dieta E:** Dieta A + 0.0375% de extracto de Ginkgo biloba (Línea)

5 **Dieta F:** Dieta A + 0.3% de L-carnitina.

• **Preparación de ARN:**

Los ratones se decapitaron y se disectaron rápidamente. Los músculos esqueléticos (gastrocnemius) se sumergieron en RNAlater (Ambion) y se congelaron a -80°C hasta su uso. Para la extracción del ARN, los músculos se homogeneizaron con esferas de cerámica (FastPrep, Q-Biogene) y el ARN se extrajo con equipo totalmente RN (Ambion). Se verificó la calidad del ARN mediante tecnología Agilent. Los combinados de ARN de cuatro ratones se crearon cada uno y se hibridaron a microarreglos de oligonucleótido de alta densidad U74Av2 Murino Affymetrix.

20 **Resultados**

Como una primera evaluación, las cinco dietas experimentales se compararon con la dieta control y se agruparon (agrupamiento jerárquico) utilizando Spotfire. Con este procedimiento, los perfiles de

expresión génica diferencial indican que (1) las dos dietas que contienen L-carnitina y restricción calórica pertenecen al mismo grupo; (2) la dieta que contiene tanto el coctel de antioxidantes como L-carnitina es la  
5 más similar a la restricción calórica; y (3) el coctel de antioxidantes y ginkgo forman un grupo separado.

#### **Ejemplo 2: Alimentos seco para mascotas**

10                Se prepara una mezcla de alimento utilizando 58% en peso de maíz, aproximadamente 5.5% en peso de gluten de maíz, aproximadamente 22% en peso de harina de pollo, 2.5% de achicoria, 1% de carnitina y 1% de creatina para estimulación del metabolismo de energía,  
15 el resto está constituido por 0.1% de vitamina C, vitamina E (150 UI/kg), 0.05% de extracto de proantocianidina de semilla de uva y 1% de cisteína como antioxidante, sales, vitaminas y minerales.

              La mezcla de alimentación se suministra dentro  
20 de un preacondicionador y se humedece. El alimento húmedo después se alimenta dentro de un extrusor-cocinador y se gelatiniza. La matriz gelatinizada que abandona el extrusor es impulsada a través de un troquel y se extruye. El extruido se corta en piezas  
25 adecuadas para alimentación para perros, se seca a

aproximadamente 110°C durante aproximadamente 20 minutos, y se enfría para formar pellas.

Este alimento seco para perros es capaz de mejorar o restaurar las deficiencias relacionadas con la edad en los perros.

#### **Ejemplo 3: alimento seco para mascotas**

Se prepara una mezcla alimenticia como en el ejemplo 1, utilizando 2% de carnitina para la estimulación del metabolismo de energía y 0.05% de extracto de ginkgo biloba como antioxidante. Posteriormente, la mezcla alimenticia se procesó como en el ejemplo 1. El alimento seco para perros también está diseñado para mejorar o restaurar las deficiencias relacionadas con la edad en perros.

#### **Ejemplo 4: Alimento para mascotas, húmedo y enlatado**

Se prepara una mezcla a partir de 73% de cadáveres de aves, pulmones de cerdo e hígado de res (molido), 16% de harina de trigo, 2% de colorantes, vitaminas y sales inorgánicas y 2% de carnitina para estimulación de metabolismo de energía y 0.4% de té verde como antioxidante.

Esta mezcla se emulsifica a 12°C y se extruye en forma de un budín el cual después se cocina a una temperatura de 90°C. Se enfría a 30°C y se corta en trozos. 45% de estos trozos se mezclan con 55% de una salsa preparada a partir de 98% de agua, 1% de colorante y 1% de goma guar. Se llenan latas revestidas con estaño y se esterilizan a 125°C durante 40 minutos.

10 **Ejemplo 5: Alimento para mascotas, húmedo y enlatado**

Se prepara una mezcla a partir de 56% de cadáveres de aves, pulmones de cerdo e hígado de cerdo (molido), 13% de pescado, 16% de harina de trigo, 2% de plasma, 10.8% de agua, 2.2% de colorantes, 1% de kappa-carragenano semirrefinado, sales inorgánicas y 9% de ácidos grasos monoinsaturados ricos en aceite (aceite de oliva) y 1% de creatina para estimulación del metabolismo de energía y taurina al 1% como antioxidante. Esta mezcla se emulsifica a 12°C y se extruye en forma de un budín el cual después se cocina a una temperatura de 90°C. Se enfría a 30°C y se corta en trozos.

30% de estos trozos (que tienen un contenido de agua de 58%) se incorpora en una base preparada a

62/70

partir de 23% de cadáveres de aves, 1% de goma guar, 1% de colorante y aroma, y 75% de agua. Después se llenan latas revestidas con estaño y se esterilizan a 127°C durante 60 minutos.

5

#### **Ejemplo 6: Fórmula nutricional**

Se prepara una composición nutricional, y la cual contiene, por cada 100 g de polvo: 15% de hidrolizado de proteína, 25% de grasas, 55% de carbohidratos (que incluyen maltodextrina 37%, almidón 6%, sacarosa 12%), trazas de vitaminas y oligoelementos para satisfacer los requerimientos diarios, 2% de minerales y 3% de humedad y 2% de piruvato para estimulación de metabolismo de energía y 1% de carnosina y precursor de carnosina como antioxidante.

13 g de este polvo se mezcla en 100 ml de agua. La fórmula que se obtiene se diseña particularmente para revertir las alteraciones en la expresión de genes relacionadas con la edad y restaurar o evitar cualquier deficiencia funcional relacionada con la edad en humanos.

### REIVINDICACIONES

1. Una composición de alimento, diseñada para evitar o restaurar las deficiencias funcionales relacionadas con la edad en mamíferos, la cual comprende una combinación que es capaz para imitar los efectos de la restricción calórica sobre la expresión de genes, la combinación contiene por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante.

2. Una composición de alimento, de conformidad con la reivindicación 1, en donde la molécula estimula en particular el metabolismo de energía de la mitocondria.

3. Una composición de alimento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde la molécula es L-carnitina, creatina, ácidos grasos (monoinsaturados y poliinsaturados, particularmente ácidos grasos omega-3), cardiolipina, nicotinamida o carbohidratos y fuentes naturales de los mismos.

4. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a

3, en donde la cantidad de la molécula es de por lo menos 1 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de 1 mg por kg de peso corporal por día.

5

5. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el antioxidante es una fuente de tioles tales como ácido lipoico, cisteína, cistina, metionina, S-adenosil-metionina, taurina, glutatión o fuentes naturales de los mismos, o un compuesto que suprarregula su biosíntesis in vivo.

6. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la cantidad del antioxidante es de por lo menos 0.025 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de 0.025 mg a 250 mg por kg de peso corporal por día.

20

7. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la cual el antioxidante se utiliza solo o en asociación con otros antioxidantes tales como vitamina C, vitamina E, carotenoides, ubiquinonas, catequinas de

25

té, extractos de café que contienen polifenoles y/o diterpenos, extractos de ginkgo biloba, extractos de uva o de semillas de uva, ricos en proantocianidinas, extractos de especias, extractos de soya que contienen isoflavonas y fitoestrógenos relacionados y otras fuentes de flavonoides con actividad antioxidante o compuestos que suprarregulan las defensas antioxidantes celulares tales como ácido ursodesoxicólico, ácido ursólico, ginseng y ginsenoides y fuentes naturales de los mismos.

8. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la cual es un alimento para mascotas nutricionalmente completo o un suplemento de la dieta.

9. Una composición de alimento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual es un alimento para humanos, nutricionalmente completo, o un suplemento de la dieta.

10. Una composición de alimento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, la cual comprende además un microorganismo prebiótico y/o un probiótico.

2134

11. Una composición de alimento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la cual evita o retarda las disfunciones de la mitocondria que se presentan durante el envejecimiento al modular y/o regular la expresión de genes relacionados con el metabolismo de energía.

12. Una composición de alimento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, la cual mejora adicionalmente la función de musculoesquelético y cardíaco, la función vascular, la función cognoscitiva, visión, oído, olfato, la calidad de la piel y el recubrimiento, la salud ósea y de las articulaciones, la salud renal, la función del intestino, la función inmune, la sensibilidad a insulina y los procesos inflamatorios.

13. Una combinación de acuerdo a la reivindicación 1 que es capaz de imitar los efectos de la restricción calórica en la expresión de genes, la cual comprende por lo menos una molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y por lo menos un antioxidante, útil en la preparación de una composición diseñada para evitar o restaurar

7275

deficiencias funcionales relacionadas con la edad en mamíferos.

14. La combinación de acuerdo a la reivindicación 13, en donde la molécula que estimula el metabolismo de energía de la célula y en particular el metabolismo de energía de la mitocondria es L-carnitina, creatina, ácidos grasos (monoinsaturados y poliinsaturados, particularmente ácidos grasos omega-3), cardiolipina, nicotinamida o carbohidratos y fuentes naturales de los mismos.

15. La combinación de acuerdo a la reivindicación 13 ó 14, en donde el antioxidante es una fuente de tioles (por ejemplo ácido lipoico, cisteína, cistina, metionina, S-adenosil-metionina, taurina, glutatión y fuentes naturales de los mismos), o un compuesto que suprarregula su biosíntesis in vivo.

16. La combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en la cual el antioxidante se utiliza solo o en asociación con otros antioxidantes tales como vitamina C, vitamina E, carotenoides, ubiquinonas, catequinas de té, extractos de café que contienen polifenoles y/o diterpenos,

7376

extractos de ginkgo biloba, extractos de uva o de semillas de uva ricos en proantocianidinas, extractos de especias, extractos de soya que contienen isoflavonas y fitoestrógenos relacionados y otras  
5 fuentes de flavonoides con actividad antioxidante o compuestos que suoprarregulan la defensa antioxidante celular (por ejemplo ácido ursodesoxicólico para glutatión S-transferasa aumentada, ácido ursólico para catalasa aumentada, ginseng y ginsenoides para aumento  
10 de superóxido-dismutasa y fuentes naturales de los mismos, es decir, medicinas herbales).

17. La combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde la cantidad de  
15 la molécula es de por lo menos 1 mg por kg de peso corporal por día, de manera preferible de 1 mg a 1 g por kg de peso corporal por día, y la cantidad del antioxidante es de por lo menos 0.025 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de 0.025 mg a 250 mg  
20 por kg de peso corporal por día.

18. La combinación de acuerdo a una de las reivindicaciones 13 a 17, la cual evita o retarda las disfunciones de la mitocondria que se presentan durante  
25 el envejecimiento por modulación y/o regulación de la

7477

expresión de genes, relacionado con el metabolismo de energía.

19. La combinación de acuerdo a una de las  
5 reivindicaciones 13 a 18, la cual mejora adicionalmente  
la función de musculoesquelético y cardíaco, función  
vascular, función cognoscitiva, visión, oído, olfato,  
calidad de la piel y del recubrimiento, salud ósea y de  
las articulaciones, salud renal, función del intestino,  
10 función inmune, sensibilidad a insulina, o procesos  
inflamatorios.

328

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 4
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 36
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Edoel Norio  
Firma Responsable  
05-09-2003

Fecha \_\_\_\_\_

79  
76  
70

**EXPEDIENTE 03-77831**

**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**

**SISTEMA DE REGISTRO**

**MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS**

**Numero : 11145**

**Fecha : 05/09/1986**

**Conferido: SOCIETEDES PRODUITS NESTLE S.A.**

**Pais : CH SUIZA**

**Ciudad : 5 VEVEY, CANTON DE VAUD**

|   | scncia | Codigo | Ctr | Nombre                 |
|---|--------|--------|-----|------------------------|
| 1 | 231    | A      |     | LLORED A CAMACHO JOSE  |
| 2 | 231    | B      |     | LLORED A JOSE ANTONIO  |
| 3 | 231    | C      |     | LLORED A LUIS FERNANDO |



77

80

2020  
Bogotá, D.C.,

**Doctor:**  
**JOSE ANTONIO LLOREDA**  
**Apoderado**  
**SOCIETE DES PRODUITS NESTLE S.A.**

**Oficio N° 538**

|                |                                   |                         |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <b>ASUNTO:</b> | <b>Radicación N°</b>              | <b>03-77831</b>         |
|                | <b>Solicitud internacional</b>    | <b>PCT/EP2002/02862</b> |
|                | <b>Fecha inicio fase nacional</b> | <b>09/10/2003</b>       |
|                | <b>Trámite</b>                    | <b>011</b>              |
|                | <b>Evento</b>                     | <b>379</b>              |
|                | <b>Actuación</b>                  | <b>430</b>              |
|                | <b>Folios</b>                     | <b>001</b>              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

31 OCT. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_.