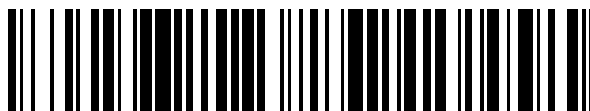


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 063**

51 Int. Cl.:
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/714 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02780164 .6**
96 Fecha de presentación: **14.11.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1443920**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2004**

54 Título: **Preparación para mejorar la acción de los receptores**

30 Prioridad:
14.11.2001 NL 1019368

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.04.2012

73 Titular/es:
**N.V. NUTRICIA
POSTBUS 1
2700 MA ZOETERMEER, NL**

72 Inventor/es:
**KILIAAN, Amanda, Johanne y
HAGEMAN, Robert, Johan, Joseph**

74 Agente/Representante:
Tomas Gil, Tesifonte Enrique

ES 2 378 063 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación para mejorar la acción de los receptores

5

[0001] La presente invención se refiere a una preparación para mejorar la acción de los receptores, en particular para mejorar la sensibilidad de los receptores hacia los neurotransmisores.

10

[0002] Los receptores pueden estar presentes en las membranas de las células. El receptor se activa bajo la influencia de componentes presentes en el exterior de la célula (por ejemplo, neurotransmisores, neuromoduladores u hormonas) que se enlazan al receptor. El receptor es capaz de transmitir señales, las cuales pueden dar lugar a una serie de sucesos. Los receptores pueden estar presentes, entre otros, dentro o sobre células nerviosas, células musculares, células endocrinas, células epiteliales u otro tipo de células. Una de las sustancias que provocan efectos en los receptores son los neurotransmisores (véase abajo), neuromoduladores, neuropéptidos y hormonas como la insulina y los esteroides.

15

20

[0003] Una clase específica de receptores está formada, por ejemplo, por receptores de células nerviosas (neuronas) controlados mediante neurotransmisores. Estas neuronas constan de un cuerpo celular (soma) con distintas fimbrias, frecuentemente cortas (dendritas) y una fimbria larga, denominada axón. El soma transmite una señal eléctrica mediante el axón. Las ramificaciones de las extremidades axónicas pueden acabar junto a las dendritas de las células nerviosas adyacentes, sobre otro axón, junto al soma de células nerviosas o en tejidos o partes de la misma. La denominada hendidura sináptica está situada entre el axón de una célula nerviosa y la dendrita (o también soma) de la otra célula nerviosa.

25

[0004] Si se estimula una célula nerviosa, se liberarán sustancias denominadas neurotransmisores o neuromoduladores, capaces de activar otra célula nerviosa. Los receptores reconocen estos neurotransmisores/neuromoduladores en la membrana postsináptica de la célula nerviosa "receptora".

30

[0005] Ejemplos de neurotransmisores endógenos clásicos son las aminas biogénicas como la serotonina, la dopamina, la histamina, la noradrenalina y la adrenalina; aminoácidos tales como GABA (ácido gamma-aminobutírico), el glutamato, el aspartato y la glicina; agentes colinérgicos tales como la acetilcolina; péptidos, como las endorfinas y otro tipo de neurotransmisores tal como el óxido de nitrógeno y la adenosina. Además, se ha descubierto muchas sustancias que son reconocidas por los receptores de neurotransmisores, tales como ciertos fármacos (por ejemplo el clenbuterol), que normalmente se preparan sintéticamente, y también sustancias de preparaciones naturales (tales como los antagonistas de muscarina o los extractos de planta ricos en efedrina).

35

40

[0006] Los receptores pueden clasificarse según su acción. Los receptores ionotrópicos actúan de forma rápida y se ocupan del transporte iónico a través de la membrana. Consisten en un gran complejo de subunidades múltiples compuestas por cinco proteínas individuales que se combinan para establecer un canal iónico a través de la membrana. Las subunidades tienen cuatro dominios de transmembrana, los cuales forman el poro. Estos canales iónicos son impermeables a los iones en ausencia de un neurotransmisor.

40

45

[0007] Los receptores metabotrópicos constituyen otra clase. Estos actúan de forma relativamente lenta y tienen un amplio intervalo de efectos en el metabolismo de la célula. Muchos comprenden los siete receptores de dominios transmembranales, que normalmente funcionan por medio de la proteína G. Estos receptores desempeñan un papel fundamental, entre otros, en el caso de los neurotransmisores los cuales forman parte de los agentes adrenérgicos (por ejemplo la noradrenalina y la adrenalina), en el caso de la dopamina, la serotonina y en el caso de neurotransmisores que pertenecen a los agentes colinérgicos (tales como la acetilcolina o la muscarina). Otros ejemplos de siete receptores de dominios transmembranales, son los receptores activados por neuropéptidos, tal como la sustancia P, los neuropéptidos Y, la bombesina, la neurotensina, CCK y la galanina.

50

55

[0008] Otros incluyen receptores de dominio transmembranal único tal como la familia de receptores de tirosina quinasa (factores de crecimiento, insulina), la familia de receptores de citoquina (hormona de crecimiento, eritropoyetina, leptina, prolactina), la familia de receptores de serina-treonina quinasa (TGF-beta), la familia de receptores de guanilil ciclasa (péptidos atrial natriuréticos) y la familia fosfotirosina fosfatasa.

55

60

[0009] Muchos trastornos médicos están asociados a una señal defectuosa de transmisión. Esto puede deberse a una concentración reducida de hormonas y/o neurotransmisores y/o neuromoduladores, sino que también a una sensibilidad reducida del receptor hacia la sustancia específica.

60

65

[0010] Un funcionamiento del neurotransmisor que se ve impedido en mayor o en menor escala, puede tener un papel decisivo en trastornos neurológicos tales como la demencia, la depresión, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la epilepsia, la esquizofrenia, la paranoia, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y en otros trastornos emocionales.

65

[0011] Anteriormente se han descubierto varios métodos para mejorar el funcionamiento de los procesos nerviosos. Por

- ejemplo, se han administrado neurotransmisores como la dopamina o sus derivados a gente que padece la enfermedad de Parkinson con el fin de aumentar la cantidad de dopamina en la sinapsis. Hay también sustancias que han sido administradas con tal de reducir la reabsorción del neurotransmisor serotonina, desde la hendidura sináptica hasta la dendrita. Además se han descubierto agentes que inhiben la conversión metabólica específica del neurotransmisor acetilcolina (inhibidores de acetilcolinesterasa), lo cual da lugar a que las concentraciones de acetilcolina en la hendidura sináptica (es decir, extracelular) se mantenga en nivel alto durante un largo periodo. Los inhibidores de amina-oxidasa previenen parcialmente la conversión de las monoaminas tal como la dopamina.
- [0012] WO 01/03696 (más analizada abajo) describe una composición farmacéutica que contiene ácido docosahexaenoico (EPA) u otros ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) y agentes reductores de homocisteína (vitamina B) para el tratamiento de trastornos vasculares, diabetes, trastorno psiquiátrico, trastornos neurológicos y cualquier otra enfermedad.
- [0013] US-A 2002/040058 y WO 01/84961 se refieren al tratamiento de trastornos vasculares y proponen administrar LC-PUFA, fosfolípidos y factores del metabolismo de la metionina (vitaminas B con ácido fólico).
- [0014] WO 99/04782 enseña el uso del ácido γ -linolénico y del LC-PUFA con ácido tióctico para mejorar la concentración de ácidos grasos en la membrana celular y/o en la función nerviosa perjudicada.
- [0015] Fugh-Berman y Cott (Psychosomatic Med. 1999, 61: 712-728) discuten sobre varios productos naturales, incluyendo las hierbas, vitaminas y saín, como agentes terapéuticos.
- [0016] Feng y Zou (J. Liaoning Normal Univ. 2000, 23: 391-394) informan sobre el efecto de DHA (ácido docosahexaenoico), zinc, taurina y ácido fólico en el desarrollo del cerebro de ratas.
- [0017] Rogers (Proc. Nutrition Soc. 2001, 60: 135-143) analiza el impacto de varios factores individuales, incluyendo las vitaminas B y las LC-PUFA, en el humor y en la función cognitiva.
- [0018] JP-A 3-94655 divulga suplementos nutritivos que contienen varios ingredientes como el EPA y/o DHA y la carnitina para el tratamiento de enfermedades degenerativas.
- [0019] JP-A 5-252899 divulga el uso de una mezcla nucleótida para promover la capacidad de aprendizaje y para incrementar los niveles de LC-PUFA en el córtex cerebral.
- [0020] WO 00/06174 divulga métodos para el tratamiento de determinados trastornos neurológicos utilizando bien uridina exógena o bien una única fuente de uridina como precursor de la citidina endógena, especialmente en el cerebro humano.
- [0021] Como contrapartida a los métodos ya mencionados, el objetivo de la invención es el de mejorar la acción, y especialmente la sensibilidad de los receptores, principalmente en los procesos nerviosos, pero también en otros procesos fisiológicos en los que, por ejemplo, las hormonas tienen una función. Lo que se entiende por acción mejorada de los receptores es que se necesita menos agonista, especialmente menos neurotransmisor, para conseguir el mismo efecto. La presente invención puede aplicarse ventajosamente a pacientes que padecen desequilibrios de funcionamiento de neurotransmisor y/o de trastorno neurodegenerativo. Además, la invención puede aplicarse a individuos sanos para mejorar su nivel de concentración y/o capacidad de aprendizaje.
- [0022] La invención se refiere a una preparación para el uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre parkinson, corea de Huntington, epilepsia, esquizofrenia, paranoia, depresión, trastornos de sueño, deterioro de la memoria, psicosis, demencia y ADHD, dicha preparación comprendiendo:
- i) ácidos grasos poliinsaturados comprendiendo al menos ácido docosahexaenoico;
 - ii) uno o más componentes poseedores de un efecto beneficioso en el metabolismo de la metionina total seleccionado del grupo que consiste en vitamina B12, vitamina B6, ácido fólico, zinc y magnesio;
 - iii) al menos 50 mg de bases nitrogenadas, que incluyen uridina o citidina, o sus fosfatos, por dosis diaria.
- [0023] Según los inventores, el sorprendente efecto de los principios activos según la invención puede explicarse a partir de la disposición mejorada de las membranas celulares y de su naturaleza más fluida, especialmente en las membranas neuronales, lo cual es fruto de dicha administración combinada. Debido a esta nueva disposición y fluidez, los procesos membranales in vivo procederán con más eficiencia tras la activación del receptor. Esta mejora no es beneficiosa únicamente para individuos cuyos procesos membranales se vean gravemente afectados por, por ejemplo, un trastorno neurodegenerativo. La mejora es beneficiosa además para individuos que desean mejorar su capacidad de aprendizaje y/o de concentración, por ejemplo para el estudio o el trabajo.
- [0024] El tratamiento de varios tipos de trastorno, incluyendo trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson con ácidos grasos poliinsaturados y vitamina B6, B12 y/o ácido fólico se describe en la WO 01/03696. En esta solicitud de PCT se realiza una conexión entre un suero elevado por concentración de homocisteína y la oxidación no deseada de ácidos grasos esenciales, en particular del ácido

eicosapentaenoico y del ácido araquidónico. Se dice que la administración de vitamina B6, ácido fólico y vitamina B12 reduce la concentración de homocisteína en el suero y como consecuencia de ello, disminuye la oxidación de los ácidos grasos esenciales ya mencionados, como resultado de ello, en combinación con la administración de estos ácidos grasos esenciales, se consigue un aumento en la concentración de tales ácidos grasos en el suero. Según la solicitud de PCT, un incremento en la concentración de ácidos grasos esenciales puede ser beneficioso en el tratamiento de (a) enfermedades, (b) trastornos cerebrovasculares o cardiovasculares, (c) diabetes, síndrome X y complicaciones de diabetes micro o macrovasculares, (d) trastornos psiquiátricos, (e) trastornos neurodegenerativos o neurológicos, (f) trastornos renales, (g) trastornos inmunológicos o inflamatorios del tracto gastrointestinal, (h) trastornos de vista u oído, (i) problemas de obesidad y (j) cualquier tipo de cáncer. No se hace referencia en la solicitud de PCT a que las preparaciones descritas provoquen efectos en la acción receptora.

[0025] Según la invención, es beneficioso complementar la preparación en aquellos casos donde la producción endógena de los neurotransmisores sea marginal y el receptor siga siendo funcional, esto también es aplicable a manifestaciones de trastornos neurológicos menores.

[0026] Además, para las personas que padecen serios trastornos neurológicos, sería recomendable que, además de los componentes mencionados, se administrara al menos una sustancia que incremente la concentración de neurotransmisores, neuromoduladores o de hormonas en la sinapsis o en el receptor.

[0027] Los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos que poseen al menos dos enlaces insaturados y cuya longitud de cadena es de al menos 18. El enlace insaturado se localiza en la posición 3, 6 o 9 con respecto al grupo de metilo terminal.

[0028] La preparación de la invención contiene ácidos grasos poliinsaturados Ω -3. Los ácidos grasos poliinsaturados Ω -3 incluyen ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosapentanoico, ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico. La preparación contiene al menos ácido docosahexaenoico. Para trastornos neurológicos asociados con trastornos cardiovasculares como la demencia el ácido eicosapentaenoico está también adecuadamente presente. La dosis diaria de ácidos grasos poliinsaturados Ω -3 debe ser preferiblemente de al menos 120 mg, más preferiblemente de al menos 350 mg.

[0029] La composición total de grasa en la preparación debe ser aquella cuya proporción de ácidos grasos insaturados sea relativamente alta, es decir, más de un 50 % de la grasa. Los ácidos grasos insaturados no deben tener una configuración trans, esto quiere decir que la proporción de ácidos grasos insaturados que experimentan una configuración trans es inferior al 0,8%, preferiblemente inferior al 0.5 % con respecto a la cantidad total de grasa (peso). Además, la preparación admite la posibilidad de añadir una cantidad de ácido linoleico.

[0030] La proporción de ácidos grasos poliinsaturados Ω -3 debe ser relativamente alta con respecto a la proporción de ácidos grasos poliinsaturados Ω -6. Esto significa que la proporción entre ácidos grasos Ω -6 y ácidos grasos Ω -3 debe ser preferiblemente inferior a 3, más preferiblemente inferior a 2, por ejemplo 1.4.

[0031] El colesterol puede estar presente en la composición de grasa, por ejemplo en una cantidad de 0.5 a 5 % (m/m) de la cantidad total de grasa.

[0032] Tal composición de grasa asegura que la membrana de las células, en particular las células nerviosas, tienen una buena disposición y fluidez, de modo que puedan tener lugar procesos membranales in vivo eficazmente tras la activación del receptor.

[0033] Los ácidos grasos poliinsaturados están presentes normalmente en forma de ácidos grasos atados, por ejemplo ácidos grasos unidos a glicerol, en forma de triglicéridos, pero también, siendo esto preferido, en forma de fosfolípidos.

[0034] Los componentes poseedores de efectos beneficiosos para el metabolismo de metionina total (TMM) se entienden que son los componentes descritos en EP 0 891 719. Estos componentes se seleccionan de la vitamina B 12 y de sus precursores, vitamina B6 y derivados, ácido fólico, zinc y magnesio. Estos componentes se seleccionan preferiblemente de la vitamina B12 y sus precursores, vitamina B6 y ácido fólico. Más preferiblemente una combinación de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12.

[0035] Las formas adecuadas de vitamina B12 son la cianocobalamina, hidroxil-, adenosil- o metilcobalamina o mezclas derivadas de las mismas, las cuales pueden o no estar unidas a proteínas de unión, de manera que éstas puedan ser absorbidas fácil y completamente en el intestino delgado. Estas sustancias se incorporan a la preparación de forma adecuada, de manera que contenga una cantidad al menos 3 μ g, preferiblemente de al menos 10 μ g y en particular de 50 a 1000 μ g de cobalamina por dosis diaria del producto.

[0036] La cantidad de ácido fólico debe ser de al menos 250 μ g, en particular de 300 a 1500 μ g, por dosis diaria del producto. Formas adecuadas son el ácido folínico, el ácido fólico y los derivados metílicos de los mismos, en su forma oxidada o no oxidada.

[0037] Piridoxina o sus derivados, tal como piridoxamina o piridoxal, en el producto puede utilizarse como fuente adecuada de vitamina B6. El producto contiene al menos 1 mg de vitamina B6, preferiblemente de 2 a 20 mg de vitamina B6, por dosis diaria.

5 [0038] Además de los ácidos grasos poliinsaturados Ω -3 y de los componentes cuyo efecto es beneficioso para el metabolismo de metionina, según la invención la preparación puede contener además fosfolípidos. Estos son preferiblemente fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina. Preferiblemente se utiliza una mezcla que contenga dos o más de estos fosfolípidos, en particular una mezcla que contenga al menos fosfatidilcolina y fosfatidilserina. La dosis diaria recomendada de fosfolípidos es al menos 0.2 g, de forma más preferida una cantidad de al menos 1 g.

10 [0039] Otra característica de los fosfolípidos es el grupo de ácidos grasos de los fosfolípidos. Estos preferiblemente tienen una composición que corresponde con los ácidos grasos poliinsaturados Ω -3 como se ha descrito anteriormente. Esto puede conseguirse utilizando técnicas de interestificación conocidas, las cuales usan mezclas rudimentarias de fosfolípidos e ingredientes ricos en los ácidos grasos adecuados, como las materias primas.

15 [0040] Esto puede también conseguirse alimentando aves con grasas especiales, de manera que la proporción de fosfolípido obtenida de sus huevos posea una composición de ácidos grasos que se asemeje a la composición deseada. Algunos tipos de plantas pueden también modificarse genéticamente, de modo que éstas contengan la cantidad adecuada de estos compuestos activos. Un ejemplo de esto es la soja modificada genéticamente, donde la proporción de fosfolípido contiene una cantidad adicional de EPA y/o de DHA.

20 [0041] Los fosfolípidos pueden obtenerse de la yema de huevo o de la soja y pueden aislarse usando unas conocidas técnicas conocidas, por ejemplo mediante la extracción de acetona y posteriores técnicas cromatográficas o métodos de absorción. Si fuera necesario, podrían utilizarse también fracciones de fosfolípidos sintéticas, pero no es lo preferido.

25 [0042] Otras sustancias que preferiblemente están presentes en la preparación son componentes como la tiamina, el ácido pantoténico, la carnitina, la vitamina C, la vitamina E, los carotenoides, la coenzima Q 10 y los flavonoides.

30 [0043] Entre estos, el compuesto más recomendable es la carnitina. Esto también incluye los equivalentes funcionales de carnitina, tales como sales derivadas o alcanoil- y acil-carnitinas (acetil-L-carnitina). La carnitina puede incorporarse en una cantidad de 0.1 a 3 g, preferiblemente de 0.2 a 1 g por dosis diaria. La coenzima Q10 puede incorporarse en una cantidad de 0.8 a 200 mg, preferiblemente de 5 a 70 mg por dosis diaria.

35 [0044] En la preparación de la invención, los componentes se combinan preferiblemente con agentes existentes que aumentan la cantidad de neurotransmisor en la sinapsis. Estos pueden ser los neurotransmisores mismos, pero también sus derivados, precursores de neurotransmisores y fármacos utilizados para este propósito, tales como fármacos que inhiben la reabsorción de los neurotransmisores liberados en la sinapsis, así como los denominados "inhibidores de la reabsorción de serotonina", o las sustancias que inhiben la conversión metabólica de los neurotransmisores, tales como los inhibidores de colinesterasa, los inhibidores de amina-oxidasa y los inhibidores de descarboxilación. Ciertos nucleótidos o derivados de los mismos estimulan además la formación de neurotransmisores.

40 [0045] Ejemplos de neurotransmisores en sí son, por ejemplo, la dopamina y sus análogos conocidos, los cuales se utilizan ya muy ampliamente para combatir la enfermedad del Parkinson. Estas sustancias pueden obtenerse en forma sintética. Al utilizar la preparación de esta invención, la dosificación de estas sustancias puede reducirse tanto como un 50 %.

45 [0046] Fármacos conocidos que incrementan los niveles de neurotransmisores, son por ejemplo los agonistas de serotonina o los inhibidores de reabsorción de serotonina, los cuales combinados con la preparación de la invención son Prozac, Zoloft, Luvox, Redux, Pondimina, Maxalt, Imitrex, Almogram, Zelapar, Selegilina, Mirapex, Permax, Exelon, Remilnil, Aricept, Cognex, Tasaclidina, Ergoset y muchos otros fármacos similares. La insulina se utiliza también para estimular el receptor de insulina.

50 [0047] Otros ejemplos de neurotransmisores son la serotonina, la adrenalina, la noradrenalina, el glutamato, la acetilcolina y el ácido gamma-aminobutírico. Estos pueden incorporarse también en la preparación.

55 [0048] Ejemplos de precursores de neurotransmisores son los aminoácidos L-triptófano, L-fenilalanina y L-tirosina. Bajo ciertas condiciones, la serotonina puede formarse a partir de L-triptófano en el cuerpo del animal. También, por ejemplo, la dopamina, la noradrenalina (norepinefrina) y la adrenalina (epinefrina) pueden formarse bajo ciertas condiciones a partir de L-fenilalanina y/o L-tirosina.

60 [0049] Los equivalentes funcionales de estos aminoácidos pueden usarse también como precursores para neurotransmisores, tales como, por ejemplo, formas N-alquiladas o formas esterificadas y sales. Un ejemplo de un derivado adecuado de triptófano sería el 5-hidroxitriptófano. No obstante, es preferible usar proteínas o productos hidrolizados de los mismos o péptidos. Preferiblemente, las proteínas utilizadas contienen una concentración relativamente alta de los aminoácidos más importantes. Las proteínas enriquecidas pueden utilizarse y obtenerse por

ejemplo, mediante diálisis y técnicas de filtración de membrana. Un ejemplo de una proteína enriquecida con triptófano es la α -lactoalbúmina.

[0050] La cantidad de neurotransmisores o agentes que aumentan la concentración de neurotransmisores en la sinapsis depende del estado nutritivo del paciente y de su dieta. Por dosis diaria, al menos 14 mg/kg de masa corporal de fenilalanina + tirosina, es decir deberá consumirse un promedio de 1 g/día por medio de la dieta completa. El producto, según la invención contribuye al menos un 50 % a ello, es decir, al menos 0.5 g/día y preferiblemente 0.7- 3 g/día. La dieta debe aportar además un mínimo de 3.5 mg/kg de masa corporal de triptófano. El producto, según la invención, le contribuye al menos un 50 % a ello, es decir al menos 130 mg/día. Preferiblemente la preparación contiene 200 - 2200 mg de triptófano por dosis diaria.

[0051] Bajo ciertas condiciones, la acetilcolina puede formarse a partir de colina y betaína. La colina puede originarse también a partir de fosfatidilcolina. Es ventajoso que el producto contenga al menos 0.4 g de equivalentes de colina por dosis diaria, preferiblemente en forma de 0.4 a 2 g de betaína o en forma de 3.5 a 18 g de fosfatidilcolina, en particular obtenida de lecitinas con semilla de colza, huevo o soja como fuente posible.

[0052] Los nucleótidos desempeñan un papel importante en la formación de la acetilcolina. Es preferible incorporar nucleótidos en la preparación, en particular en forma de ácidos ribonucleicos tales como, por ejemplo, los presentes en la levadura o en extractos de la misma. El producto contiene al menos 50 mg de bases nitrogenadas, incluyendo uridina o citidina, o sus fosfatos, por dosis diaria. Esto se corresponde con, por ejemplo, al menos 2.5 g de levadura cruda de cerveza. Los fosfatos comprenden mono-, di- o trifosfato (por ejemplo uridina monofosfato (UMP)).

[0053] Una pentosa, tal como la D-ribosa, xilitol, L-arabinosa o un oligosacárido o polisacárido que contenga estos azúcares puede incorporarse al producto en su lugar o además de los nucleótidos. Los oligosacáridos más recomendables son aquellos que contienen D- ribosa y arabanos. Se administra por dosis diaria al menos 0.5 g de pentosa, preferiblemente de 1 a 20 g.

[0054] Las preparaciones, según la invención, pueden utilizarse para mejorar la acción de los receptores celulares del sistema nervioso central, en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, corea de Huntington, epilepsia, esquizofrenia, paranoia, depresión, trastornos de sueño, deterioro de la memoria, psicosis, demencia y ADHD, en particular para mejorar la sensibilidad de los receptores a los neurotransmisores. Los receptores específicos que pueden ser influenciados por la preparación de la invención son los receptores metabotrópicos, preferiblemente los receptores unidos a la proteína G.

[0055] Ejemplos de receptores metabotrópicos son los siete receptores de dominios transmembranales, los cuales funcionan normalmente con proteínas G, pero también receptores con único dominio transmembranal tales como la familia de receptores de tirosina quinasa (factores de crecimiento, insulina), la familia de receptores de citoquina (hormona de crecimiento, eritropoyetina, leptina, prolactina), la familia de receptores de serina-treonina quinasa (TGF-beta), la familia de receptores de guanilil ciclase (péptidos natriuréticos atriales) y la familia de fosfotirosina fosfatasa.

[0056] Los trastornos cuya gravedad puede reducirse incrementando la acción del receptor son los trastornos asociados a neurotransmisores de funcionamiento defectuoso, es decir, la enfermedad del Parkinson, corea de Huntington, epilepsia, esquizofrenia, paranoia, depresión, trastornos de sueño, función de deterioro de la memoria, psicosis, demencia y ADHD.

[0057] La preparación de la invención puede utilizarse tanto para seres humanos como para animales, pero preferiblemente para seres humanos.

[0058] La preparación puede adoptar una forma adecuada y administrarse bien como producto farmacéutico o como preparación nutritiva. Los expertos en la técnica conocen los aditivos y excipientes adecuados para este tipo de preparaciones.

Experimental [no ilustra la invención según se reivindica]

[0059] La toma dietética crónica de ácidos esenciales grasos poliinsaturados pueden modular el aprendizaje y los procesos de memoria, siendo incorporadas en membranas plasmáticas neuronales y gliales. Los ejemplos más representativos de las familias de ácidos grasos poliinsaturados, los tipos n-3 y n-6 se integran en la membrana de los fosfolípidos, donde la proporción real (n-6)/(n-3) puede determinar la fluidez membranar. En el presente experimento estudiamos las densidades receptivas de un neurotransmisor de hipocampo, tras la administración crónica de dietas enriquecidas con ácido docosahexaenoico/eicosapentaenoico y con componentes estimulantes para el metabolismo de la metionina en un modelo de hipoperfusión cerebral que simula una reducción de perfusión cerebral como ocurre en el envejecimiento y la demencia.

[0060] Se dividieron sesenta ratas Wistar de 30 días de vida en 3 grupos de 20 de forma aleatoria. Se asignó una dieta específica para cada grupo, un alimento rudimentario para el primero (placebo), alimento rudimentario con una composición específica S 1 para el segundo y un pienso igual al del grupo 2 con otros componentes añadidos (S2) al

tercero; véase tabla 1. Las dietas contenían cantidades idénticas de proteínas, carbohidratos, minerales y de energía. A los 4 meses, a la mitad de los animales de cada grupo se les habían ocluido dos de las cuatro arterias carótidas (animales 2VO). La otra mitad fue sometida a una operación similar sin oclusión de las arterias. Al los 7 meses los animales fueron sacrificados para su investigación posterior. Entre otras cosas, se determinó la densidad receptora de partes específicas del cerebro con la ayuda de marcado, usando una sustancia radiactiva marcadora.

[0061] Se marcaron, mediante métodos autoradiográficos, tres tipos de receptores en las rebanadas hipocampales: los receptores muscarínico 1, serotoninérgico 1A y el glutaminérgico NMDA. La proporción incrementada de ácidos grasos n-3 en combinación con un suplemento dietético adicional (tabla 1) mejoró la densidad de los receptores serotoninérgico 1A y muscarínico 1 (tabla 2), pero en los receptores NMDA no surtió el menor efecto. Puesto que los tipos de receptores examinados reaccionaron de forma diferente con el suplemento dietético, se puede concluir que además de los cambios en la fluidez de membrana, la regulación bioquímica de la sensibilidad receptora puede también tener una función en cuanto al aumento hipocampal de la densidad receptora. El receptor NMDA difiere de los receptores M₁ y 5-HT_{1A} aquí investigados en que el receptor NMDA es un receptor de canal iónico mientras que los otros dos son receptores metabotrópicos unidos a la proteína G. Los receptores NMDA son receptores ionotrópicos y no necesitan cambios conformacionales mayores de lo que los receptores metabotrópicos necesitan durante su unión. Los receptores metabotrópicos como el receptor muscarínico 1 acetilcolina y el receptor serotoninérgico 5-HT₁ se enlazan mediante una serie de cambios conformacionales al transmisor y proteínas G, y los activan. Estas conformaciones son facilitadas cuando el estado de las membranas es fluido.

Tabla 1

Componente	Placebo g/100 g	S1 g/110 g	S2 g/110 g
EPA	-	0.5	0.5
DHA	-	0.37	0.37
ALA	0.155	0.137	0.184
LA	0.640	1.321	1.661
AA	-	0.2	0.2
β-caroteno	-	0.02	0.02
Flavonoides	-	0.2	0.2
Folato	0.000784	0.001	0.001
Selenio	0.000019	0.00004	0.00004
Vitamina B6	0.00153	0.00172	0.00172
Vitamina B12	0.00005	0.00012	0.00012
Vitamina C	-	0.2	0.2
Vitamina E	0.0063	0.3	0.3
Acetilcarnitina			0.6
Colina			0.4
Fosfatidilcolina			0.2
Fosfatidilserina			0.2
Q10			0.03
Tiamina	0.002		0.2
Tirosina	0.944		1
Triptófano	0.232		1

ES 2 378 063 T3

Tabla 2 (nCi/mg de tejido)

	Receptor de acetilcolina		Receptor de serotonina	
	Stratum oriens	Stratum radiatum	Stratum oriens	Stratum radiatum
Placebo	2.8	3.1	7.3	9.6
S1	3.2	3.6	7.8	10.8
S2	3.3	3.7	8.5	11.6

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación para el uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre la enfermedad del Parkinson, corea de Huntington, epilepsia, esquizofrenia, paranoia, depresión, trastornos de sueño, deterioro de la memoria, psicosis, demencia y ADHD, dicha preparación incluye:
- 10 i) ácidos grasos poliinsaturados conteniendo al menos ácido docosahexaenoico;
 ii) uno o más componentes con efectos beneficiosos para el metabolismo total de la metionina seleccionado de un grupo consistente en vitamina B12, vitamina B6, ácido fólico, zinc y magnesio;
 iii) al menos 50 mg de bases nitrogenadas, incluyendo uridina o citidina, o sus fosfatos, por dosis diaria.
- 15 2. Preparación para el uso según la reivindicación 1, donde los fosfatos de las bases nitrogenadas incluyen uridina monofosfato.
3. Preparación para el uso según la reivindicación 1 o 2, donde la proporción en peso entre ácidos grasos poliinsaturados ω -6 y ácidos grasos poliinsaturados ω -3 es inferior a 3, preferiblemente inferior a 2.
- 20 4. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha vitamina B12 está provista en forma de cianocobalamina, hidroxil-, adenosil- o metilcobalamina o de mezclas de los mismos.
5. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha vitamina B6 está provista en forma de piridoxina, piridoxamina o piridoxal.
- 25 6. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la administración de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 en una dosis diaria de al menos 120 mg, preferiblemente de al menos 350 mg.
- 30 7. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, conteniendo una combinación de: (a) vitamina B12 (b) vitamina B6 y (c) ácido fólico.
8. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la preparación contiene al menos 0.2 g de fosfolípidos por dosis diaria.
- 35 9. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la administración de fosfolípidos por dosis diaria de al menos 1 g.
10. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la administración de una o más pentosas en una dosis diaria de al menos 0.5 g, preferiblemente de 1 a 20 g.
- 40 11. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la administración de carnitina, preferiblemente en una dosis diaria de 0.1 a 3 g, más preferiblemente de 0.2 a 1 g.
- 45 12. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en pacientes que sufren de demencia, donde la preparación contiene una combinación de ácido docosahexaenoico y ácido eicosapentanoico.
- 50 13. Preparación para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la administración de uno o más neurotransmisores o compuestos que aumentan la cantidad de neurotransmisores, dichos neurotransmisores están seleccionados de dopamina, serotonina, adrenalina, noradrenalina, glutamato, acetilcolina, y ácido γ -aminobutírico, y cuyos compuestos aumentativos de neurotransmisores están seleccionados de inhibidores de reabsorción de serotonina, inhibidores de colina esterasa, inhibidores de amina-oxidasa e inhibidores de descarboxilación e insulina.
- 55 14. Preparación que contiene, en una unidad de dosis diaria:
 i) ácidos grasos poliinsaturados comprendiendo al menos ácido docosahexaenoico;
 ii) uno o más componentes con efectos beneficiosos en el metabolismo total de la metionina seleccionado de un grupo que consiste en vitamina B12, vitamina B6, ácido fólico, zinc y magnesio;
 iii) al menos 50 mg de bases nitrogenadas, incluyendo uridina, citidina, o sus fosfatos.
- 60 15. Preparación según la reivindicación 14, donde los fosfatos de las bases nitrogenadas incluyen uridina monofosfato.
16. Preparación según la reivindicación 14 o 15, donde ácidos grasos poliinsaturados ω -3 están presentes en una cantidad de dosis diaria de al menos 120 mg, preferiblemente al menos 350 mg.
- 65 17. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 14-16, donde dicha vitamina B12 está provista bajo la forma de cianocobalamina, hidroxil-, adenosil- o metilcobalamina o mezclas de los mismos.

18. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 14-17, donde dicha vitamina B6 se presenta bajo la forma de piridoxina, piridoxamina o piridoxal.
- 5 19. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 14-18, la cual contiene una combinación de: (a) vitamina B12 (b) vitamina B6 y (c) ácido fólico.
20. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 14-19, la cual contiene fosfolípidos en una cantidad de al menos 0,2 mg por dosis diaria, preferiblemente al menos 1 g.
- 10 21. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 14-20, la cual contiene además carnitina, preferiblemente una cantidad de 0.1-3 g por dosis diaria, más preferiblemente de 0.2-1 g.
- 15 22. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 14-21, donde la preparación contiene uno o más precursores de neurotransmisores seleccionados de un grupo que consiste en triptófano, fenilalanina, tirosina, 5-hidroxitriptófano y formas N-alquiladas, ésteres y sales de los mismos.
23. Preparación según la reivindicación 22, la cual contiene una cantidad de al menos 0,5 g por dosis diaria, preferiblemente 0.7-3 g de la suma de triptófano y fenilalanina.
- 20 24. Preparación según cualquiera de las reivindicaciones 14-23, la cual contiene además una cantidad de 0.4-2 g de betaína o 3.5 a 18 g de fosfatidilcolina por dosis diaria.
25. Uso de:
- 25 i) ácidos grasos poliinsaturados comprendiendo al menos ácido docosahexaenoico;
- ii) uno o más componentes con efecto beneficioso en el metabolismo total de la metionina seleccionado de un grupo que consiste en vitamina B12, vitamina B6, ácido fólico, zinc y magnesio;
- 30 iii) al menos 50 mg de bases nitrogenadas, incluyendo uridina o citidina, o sus fosfatos, por dosis diaria; en la producción de una preparación para el tratamiento de un trastorno seleccionado entre la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, epilepsia, esquizofrenia, paranoia, depresión, trastornos de sueño, deterioro de la memoria, psicosis, demencia y ADHD.
26. Uso según la reivindicación 25, donde los fosfatos de las bases nitrogenadas incluyen uridina monofosfato.