

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 846**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7072** (2006.01)

**A61K 31/202** (2006.01)

**A61K 31/355** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2008 E 08844952 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2214683**

54 Título: **Dosis unitaria para la salud cerebral**

30 Prioridad:

**02.11.2007 WO PCT/NL2007/050529**

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

**22.11.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GROENENDIJK, MARTINE;  
HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH;  
KAMPHUIS, PATRICK JOSEPH GERARDUS  
HENDRIKUS y  
MEIJER, ERWIN PEKE**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**ES 2 430 846 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**

Dosis unitaria para la salud cerebral

**5 CAMPO DE LA INVENCIÓN**

[0001] La invención pertenece a composiciones para tratar o prevenir disfunciones de memoria, disfunciones cognitivas, Alzheimer y demencia, y condiciones relacionadas con la predemencia y/o síntomas o características de tales condiciones. La invención se refiere particularmente a formas de administración de volumen bajo para el uso en ello.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

[0002] La pérdida de memoria, la demencia y una reducida función cerebral son problemas importantes, particularmente en personas mayores. Se mantiene un esfuerzo significativo en el tratamiento y/o prevención de estos trastornos relacionados con un funcionamiento nervioso dañado.

15

[0003] Las personas mayores de 50 años de edad son particularmente propensas a desarrollar tales trastornos, por una combinación del envejecimiento y una alimentación no óptima. Estos síndromes, generalmente conocidos como demencia o enfermedad de Alzheimer (EA), se caracterizan por neurodegeneración y deposición de placas en el cerebro. Estas placas consisten en varios componentes de los cuales la beta-amiloide (abeta) se considera un elemento clave. La abeta se produce a partir de su proteína precursora que reside en la membrana, y se cree que promueve respuestas proinflamatorias y activa vías neurotóxicas causantes de la disfunción neuronal caracterizada por una pérdida de espinas y neuritas conduciendo a la muerte neuronal.

20

[0004] Los documentos WO 2007/008586 A2 (Martek Biosciences Corp.) y EP 1 800 675 A1 (Nutricia N.V.) describen composiciones para el tratamiento y/o prevención de la demencia, donde la composición comprende una fracción lipídica que comprende ácidos grasos poliinsaturados (PU-FAs) tales como el ácido docosahexaenoico (DHA) o el ácido docosapentaenoico (DPA).

25

[0005] Se ha mostrado también en el documento WO 2006/031683 A2 (MIT) la administración de uridina o una fuente de la misma para mejorar una función neurológica en un sujeto. La uridina, en particular en forma de monofosfato de uridina (UMP), es un nutriente conocido por aumentar la producción de fosfolípidos, cambiando así la composición de membrana. No obstante, actualmente no se ha declarado ningún efecto de UMP en la carga de la placa de abeta.

30

[0006] En el documento EP 1 666 092 A2 (Trommsdorff GmbH) se han descrito composiciones que comprenden un nucleósido/nucleótido de uridina y un ácido graso, en particular EPA y/o DHA, para tratar una variedad de enfermedades entre las cuales se encuentran enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, y en el documento WO 2006/127620 A2 (MIT) para el tratamiento de un trastorno de memoria.

35

**40 RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

[0007] Basado en lo anteriormente mencionado, uno puede esperar que la intervención con una mezcla de nutrientes tales como DHA y UMP resulte en una estrategia eficaz para reducir la neurodegeneración. No obstante, los presentes inventores han reconocido que la inclusión de los ingredientes activos UMP y DHA en composiciones nutricionales y farmacéuticas como se enseña en la técnica puede suponer un consumo insuficiente de estos ingredientes activos. El consumo insuficiente está provocado por una combinación de un volumen alto del producto nutricional en combinación con el apetito limitado de los pacientes (personas mayores), con el resultado de que la dosis recomendada de ingredientes activos (frecuentemente incluida en 100-500 ml de producto nutricional) no es ingerida. Por lo tanto, la inclusión de los ingredientes activos en una composición nutricional puede suponer un efecto subóptimo en pacientes con apetito reducido o comportamientos alimenticios alterados, o rechazo a la comida.

45

50

[0008] Sería una alternativa directa reducir el volumen de dosis por incorporación de los ingredientes activos en una forma de dosificación de volumen bajo, por ejemplo una píldora, pastilla o cápsula. No obstante, debido al volumen bajo, algunos ingredientes en las composiciones enseñadas en la técnica debe ser omitidos. Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que la eliminación de ingredientes (nutricionales) de la composición nutricional (tal como se describe por ejemplo en el ejemplo 1 de EP 1 800 675 A1), y la administración sólo del UMP y DHA, puede suponer una forma de dosificación de volumen bajo, pero lamentablemente a costa del efecto neurodegenerativo (beta-amiloide). De hecho, como se demuestra en los ejemplos adjuntos, puede incluso tener un efecto adverso en la neurodegeneración. Por lo tanto, simplemente la incorporación y administración de UMP y DHA en una forma de dosificación de volumen bajo no es óptima.

55

60

[0009] En la técnica, existe así una necesidad de producir formas de dosificación de volumen bajo para reducir la carga de la placa de abeta y disminuir la neurodegeneración, donde los efectos de los ingredientes activos son al menos similares a aquellos encontrados para formulaciones farmacéuticas y nutracéuticas completas.

[0010] Es un objetivo de la presente invención proveer una forma de dosificación de volumen bajo para el uso en la reducción de la carga de la placa de abeta y la neurodegeneración, en el tratamiento de enfermedades relacionadas con un funcionamiento nervioso dañado, en particular demencia o EA o trastornos de memoria.

[0011] En esto, los presentes inventores encontraron sorprendentemente que la inclusión de un tocoferol y/o un equivalente del mismo (es decir, un compuesto con actividad de vitamina E) supera las desventajas ya mencionadas relacionadas con DHA y UMP en la formulación de baja dosis. Este nuevo hallazgo habilita así la producción de una composición de dosis baja que puede ser usada eficazmente para el tratamiento y/o prevención del deterioro de la memoria y/o disfunción cognitiva y/o soporte de una función cerebral saludable, como se analiza a continuación con más detalle.

[0012] La administración de vitamina E para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido descrita por Grundman en The American Journal of Clinical Nutrition, 71 (2), 630S-636S (2000) para la reducción del estrés oxidativo, y por Ricciarelli et al. en Molecular Aspects of Medicine, 28, 591-606 (2007) para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. No obstante, ninguna de estas publicaciones revelan ni sugieren el uso combinado ni las composiciones específicas según la presente invención. El experimento 2 en los ejemplos adjuntos no muestra un efecto de alfa-tocoferol solo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0013] De este modo, la invención pertenece a una composición que comprende por peso de dosis unitaria en seco: (i) 10-100 mg uridina en forma de nucleobase, de nucleósido y/o de nucleótido; (ii) 50-100 mg de ácido docosahexaenoico (DHA); y (iii) un tocoferol y/o tocotrienol, donde dicha composición posee:

- a) un peso de 200-3000 mg por dosis unitaria;
- b) un contenido energético inferior a 50 kcal por dosis unitaria; y/o
- c) un volumen entre 0,1 y 10 ml por dosis unitaria,

y donde la dosis unitaria es una pastilla, gel, gragea, píldora, cápsula, gránulo, granulado, o sobre.

### Forma de administración

[0014] Por las razones señaladas anteriormente, la composición de volumen bajo distingue composiciones dietéticas de nutricionales (nutracéuticos) y suplementos nutricionales. La composición puede implicar la presencia de uno o más soportes convencionales y/o diluyentes.

[0015] La composición está en forma de una dosis unitaria. Las dosis unitarias se definen como unidades separadas físicamente identificables. Una o más dosis unitarias con los ingredientes activos se pueden comprender en un cartucho, paquete o dispositivo dispensador. Tal cartucho, paquete o dispositivo dispensador se puede acompañar de instrucciones para la administración de la composición. Un régimen de dosificación puede implicar la administración de una o más dosis unitarias por ración, típicamente 1-5 dosis unitarias por ración.

[0016] Dado su volumen bajo o reducido, la composición está preferiblemente en forma de una forma de dosis unitaria sólida o semi-sólida. La dosis unitaria es una pastilla, gel, incluyendo gel blando, gragea, píldora, cápsula, gránulo, granulado, o sobre (polvo), preferiblemente adecuado para la administración oral, donde los ingredientes activos están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz, y combinados con uno o más diluyentes, agentes gelificantes o excipientes que son ingredientes inactivos para diluir o dar forma o consistencia a los ingredientes activos, y son eficaces para hacer llegar los ingredientes activos a un humano de la manera recetada por un médico.

[0017] Son excipientes adecuados, en particular, productos de relleno tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilmcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pa. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal derivada como el alginato de sodio. Los núcleos de gragea se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden utilizar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, óxidos de hierro, soluciones de barniz farmacéutico, y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Se pueden adicionar tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para la identificación o caracterización de combinaciones diferentes de dosis del compuesto activo. Gelatina o plastificantes tales como glicerol o sorbitol son frecuentemente aplicados para obtener cápsulas. Las cápsulas pueden contener los ingredientes activos mezclados con un producto de relleno tal como lactosa, ligantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, emulsionantes, por ejemplo lecitina,

parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden adicionar estabilizadores.

5 [0018] La dosis diaria se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Puede implicar la administración de 1-20 dosis unitarias, preferiblemente 2-10 dosis unitarias al día. Aquel que tenga una habilidad ordinaria en el tratamiento de las enfermedades aquí descritas será capaz, sin una experimentación excesiva y confiando en el conocimiento y experiencia personales y en las descripciones de esta aplicación, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y un paciente dados. Partiendo de esta base, el experto en la materia puede determinar la cantidad de dosis unitarias a administrar por ración y día. No obstante, más adelante en el texto, se definen las dosis diarias que pueden ser de ayuda para determinar el número de dosis unitarias a administrar.

[0019] La composición de volumen bajo o reducido según la presente invención se puede caracterizar por una o más de las siguientes características todas referidas al tamaño reducido de la composición:

15 En una forma de realización (a), la composición tiene preferiblemente un peso de 200-3000 mg por dosis unitaria, más preferiblemente 300-2000 mg por dosis unitaria, de forma aún más preferible menos de 1000 mg por dosis unitaria.

20 [0020] En una forma de realización (b), el volumen calórico de la composición de la invención es preferiblemente inferior a 50 kcal por dosis unitaria, más preferiblemente inferior a 40 kcal por dosis unitaria, de la forma más preferible inferior a 30 kcal por dosis unitaria. Adicionalmente o alternativamente, se prefiere especialmente que el contenido energético de la composición sea inferior a 10 kcal/g, más preferiblemente inferior a 5 kcal/g, de forma aún más preferible inferior a 3 kcal/g. Estos números se aplican al peso sólido de la composición, antes de cualquier reconstitución opcional en líquido.

25 [0021] En una forma de realización (c), la composición de volumen bajo o reducido de la invención tiene preferiblemente un volumen entre 0,1 y 10 ml (cm<sup>3</sup>) por dosis unitaria, más preferiblemente 0,2-8 ml, de la forma más preferible al menos 0,5 ml, en particular 1-5 ml.

30 [0022] En una forma de realización preferida, la composición de volumen bajo se caracteriza por dos, más preferiblemente las tres características ya mencionadas de (a) peso, (b) contenido energético y (c) volumen.

#### DHA, EPA

35 [0023] La presente invención comprende el uso de ácido docosahexaenoico (22:6  $\omega$ -3; DHA). La presente composición contiene al menos DHA, más preferiblemente DHA y EPA.

40 [0024] En otro aspecto la presente composición contiene preferiblemente una cantidad significativa de EPA. El EPA se convierte a DPA ( $\omega$ -3), aumentando la posterior conversión del ácido docosapentaenoico (22:5  $\omega$ -3; DPA) a DHA en el cerebro. Por lo tanto, la presente composición contiene preferiblemente una cantidad significativa de EPA, para estimular la formación de DHA *in vivo*.

45 [0025] El DHA y EPA son provistos preferiblemente como triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, ácidos grasos libres o sus sales o ésteres, fosfolípidos, lisofosfolípidos, éteres de glicerol, lipoproteínas, ceramidas, glicolípidos o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la presente composición comprende al menos DHA en forma de triglicérido.

50 [0026] En términos de dosis diaria, el presente método comprende preferiblemente la administración de 50-5000 mg (DHA+EPA) al día, más preferiblemente 100-3000 mg al día, de forma aún más preferible 200-1000 mg al día. El DHA se administra preferiblemente en una cantidad de 50-4000 mg al día, más preferiblemente 100-2500 mg al día, de forma aún más preferible 200-1000 mg al día. En tal caso, el EPA se administra preferiblemente en una cantidad de 50-4000 mg al día, más preferiblemente 100-2500 mg al día, de forma aún más preferible 200-1000 mg al día. Estas cantidades de EPA se aplican si se usa solo o en combinación con DHA.

55 [0027] En términos de dosis unitaria, la proporción de (DHA+EPA) de los ácidos grasos totales es preferiblemente un 5-95% en peso, más preferiblemente un 10-80% en peso, de la forma más preferible un 15-70% en peso. La presente composición preferiblemente comprende un 5-95% en peso de DHA basándose en los ácidos grasos totales, preferiblemente un 10-75% en peso de DHA basándose en los ácidos grasos totales, más preferiblemente un 10-60% en peso de DHA basándose en los ácidos grasos totales. La presente composición preferiblemente comprende un 5-95% en peso de EPA basándose en los ácidos grasos totales, preferiblemente un 10-75% en peso de EPA, de forma aún más preferible un 15-60% en peso, basándose en los ácidos grasos totales.

65 [0028] La proporción de los pesos de DHA respecto a EPA es preferiblemente superior a 1,0, más preferiblemente 1,2-10, más preferiblemente 2-8. Las proporciones mencionadas anteriormente y las cantidades tienen en cuenta y optimizan diferentes aspectos, incluyendo el sabor (niveles de LCP demasiado altos reducen el sabor, dando como resultado una adaptabilidad reducida), un equilibrio entre el DHA y los precursores del mismo para asegurar la eficacia óptima en relación con la dosis máxima y en vista de las formulaciones del producto de volumen bajo de la invención.

5 [0029] El presente método preferiblemente comprende la administración de DHA en una composición que comprende 50-1000 mg de DHA por dosis unitaria, más preferiblemente 100-500 mg de DHA por dosis unitaria, de forma aún más preferible 100-400 mg de DHA por dosis unitaria, al menos 200 mg de DHA por dosis unitaria. Una dosis unitaria según el presente método comprende preferiblemente un 5-95% en peso de DHA, más preferiblemente un 10-75% en peso de DHA, más preferiblemente un 20-60% en peso, de forma aún más preferible un 25-50% en peso, basándose en el peso en seco total de la dosis unitaria. Los rangos preferidos por dosis unitaria mencionados en este párrafo para el DHA también se aplican al EPA, si está presente.

10 [0030] La presente composición contiene preferiblemente una cantidad muy baja de ácido araquidónico (AA; 22:4 ω-6). Se cree que el ácido araquidónico contrarresta los efectos de la presente composición. El presente sujeto ingiere normalmente suficiente (precursores de) AA, y una dosis diaria excesiva puede estimular respuestas inflamatorias, inhibiendo actividades diarias. Preferiblemente la proporción en peso DHA/AA en la presente composición es de al menos 5, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente al menos 15. El presente método preferiblemente  
15 comprende la administración de una composición que comprende menos de un 5% en peso de ácido araquidónico en base a los ácidos grasos totales, más preferiblemente inferior a un 2,5% en peso. La proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3, en el presente producto, es preferiblemente inferior a 0,5, más preferiblemente inferior a 0,2.

20 [0031] La presente composición contiene preferiblemente al menos un aceite seleccionado de aceite de pescado, aceite de algas, plantas modificadas genéticamente que contienen DHA, y lípidos de huevo. Preferiblemente la presente composición contiene aceite de pescado que comprende DHA y EPA.

#### Nucleótidos

25 [0032] La presente composición comprende uridina y/o un equivalente de la misma, preferiblemente al menos una uridina o un equivalente de la misma seleccionada del grupo que consiste en uridina (es decir, uracilo de ribosa), desoxiuridina (uracilo de desoxiribosa), fosfatos de uridina, (UMP dUMP, UDP UTP), nucleobase uracilo y derivados acilados de uridina. Preferiblemente la presente composición comprende un fosfato de uridina seleccionado del grupo que consiste en monofosfato de uridina (UMP), difosfato de uridina (UDP) y trifosfato de uridina (UTP). De forma aún  
30 más preferible la presente composición comprende UMP, ya que el UMP es absorbido más eficazmente por el cuerpo. Preferiblemente al menos un 50% en peso de la uridina en la presente composición está provista por el UMP, más preferiblemente al menos un 75% en peso, de la forma más preferible al menos un 95% en peso.

35 [0033] El presente método preferiblemente comprende la administración de uridina (la cantidad acumulativa de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, nucleobase de uracilo y derivados acilados de uridina) en una cantidad de 0,01-6 g al día, preferiblemente 0,1-2 g al día, más preferiblemente 0,2-1 g al día.

40 [0034] Preferiblemente la presente composición comprende fosfato de uridina, preferiblemente monofosfato de uridina (UMP). El UMP es absorbido muy eficazmente por el cuerpo. Por lo tanto, la inclusión de UMP en la presente composición posibilita una efectividad alta en la dosis mínima y/o la administración de un volumen bajo al sujeto.

45 [0035] El presente método comprende la administración de una composición que comprende uridina en una cantidad de 10-1000 mg por dosis unitaria, preferiblemente 20-600 mg por dosis unitaria, más preferiblemente 50-400 mg por dosis unitaria, en particular al menos 100 mg por dosis unitaria, en base al peso en seco de la dosis unitaria. La cantidad relativa de uridina y sus equivalentes es preferiblemente de un 1-50% en peso, más preferiblemente de un 2-40% en peso, de la forma más preferible de un 5-25% en peso, basándose en el peso total en seco de la dosis unitaria.

50 [0036] La dosis unitaria y diaria requerida de los equivalentes en una base de peso se pueden calcular a partir de la dosis de uridina cogiendo cantidades equimolares usando el peso molecular del equivalente y de uridina.

55 [0037] El presente método comprende preferiblemente la administración de monofosfato de uridina (UMP) en una cantidad de 0,01-3 g al día, preferiblemente 0,1-2 g al día, más preferiblemente 0,2-1 g al día. Preferiblemente se administran 1-37,5 mg de UMP por kilogramo de peso corporal al día. La dosis unitaria y diaria requerida de los equivalentes en una base de peso se puede calcular a partir de la dosis de UMP cogiendo cantidades equimolares usando el peso molecular del equivalente y del UMP, siendo este último de 324 Dalton.

60 [0038] En otra forma de realización preferida, la presente composición preferiblemente no contiene altas cantidades de otros nucleótidos. Por lo tanto, preferiblemente la proporción de peso de adenosina/uridina en la presente composición se encuentra por debajo de 0,1, más preferiblemente por debajo de 0,01, de forma aún más preferible en 0. Preferiblemente la proporción de peso de guanosina/uridina en la presente composición se encuentra por debajo de 0,1, más preferiblemente por debajo de 0,01, de forma aún más preferible en 0. Preferiblemente la proporción de peso de inosina/uridina en la presente composición se encuentra por debajo de 0,1, más preferiblemente por debajo de 0,01, de forma aún más preferible en 0.

65 [0039] En la composición, se prefiere que la proporción en peso de DHA y/o EPA en relación a la uridina y sus equivalentes, recalculada en las cantidades equimolares de UMP, sea al menos 1, más preferiblemente al menos 1,5.

Más preferiblemente, el DHA predomina en cuanto a peso sobre la uridina y sus equivalentes en la composición.

[0040] La composición puede incluir, además, citidina. Preferiblemente la proporción en peso de uridina con respecto a la citidina es superior a 1,0, más preferiblemente 2,0, de forma aún más preferible superior a 5,0. El término uridina, como se utiliza en este caso, se refiere a uridina y/o equivalentes de la misma. El término citidina, como se utiliza en este caso, se refiere a citidina y/o equivalente de la misma. Aunque la citidina es un precursor de la uridina, que atraviesa la barrera hematoencefálica, es más eficaz y efectivo si se incluye uridina en la presente composición.

#### Tocoferol

[0041] La presente composición, además, contiene un tocoferol y/o tocotrienol. Los tocoferoles contienen un anillo de cromanol, con un grupo hidroxilo que puede donar un átomo de hidrógeno para reducir los radicales libres y una cadena lateral hidrofóbica. La definición también incluye tocotrienoles, que poseen estructuras correspondientes al tocoferol, excepto con un enlace insaturado en cada una de las tres unidades de isoprenos que forman la cola del hidrocarburo. Los tocoferoles poseen una cola saturada de fitil.

[0042] El término "un tocoferol y/o un equivalente del mismo", como se usa en esta descripción, comprende tocoferoles, tocotrienoles. Los tocoferoles y tocotrienoles se encuentran en forma alfa, beta, gama y delta, determinados por el número de grupos metílicos en el anillo de cromanol. Cada forma posee una actividad biológica ligeramente diferente. Un ejemplo de un derivado nutricional y/o farmacéuticamente aceptable es una sal tal como, por ejemplo, un acetato o succinato.

[0043] Más preferiblemente, la composición comprende elementos de la familia del tocoferol, más preferiblemente alfa-tocoferol y sus equivalentes nutricional y/o farmacéuticamente aceptables.

[0044] La cantidad de tocoferol es preferiblemente de 0,1 a 50 mg por dosis unitaria, más preferiblemente de 1 a 40 mg por dosis unitaria, de forma aún más preferible inferior a 30 mg por dosis unitaria. Estos números corresponden a la cantidad de alfa-tocoferol. Las dosis unitarias y diarias requeridas de los equivalentes de alfa-tocoferol en una base de peso se pueden calcular usando, por ejemplo, la tabla provista a continuación. En esta, la cantidad de 1,0 mg del equivalente de tocoferol se recalcula en términos de "x" mg  $\alpha$ -TE. R representa los grupos laterales fijados al fenilo, que pueden ser metilo o hidrógeno, dependiendo del tocoferol referido.

Forma de tocoferol	x mg $\alpha$ -TE	UI Vitamina E
RRR- $\alpha$ -tocoferol (d- $\alpha$ -tocoferol)	1,0	1,49
all rac- $\alpha$ -tocoferol (d,l- $\alpha$ -tocoferol)	0,74	1,10
RRR- $\alpha$ -tocoferil acetato	0,91	1,36
all rac- $\alpha$ -tocoferil acetato	0,67	1,00
RRR- $\alpha$ -tocoferil succinato	0,81	1,21
all rac- $\alpha$ -tocoferil succinato	0,60	0,89
RRR- $\beta$ -tocoferol	0,50	0,75
RRR- $\gamma$ -tocoferol	0,10	0,15
RRR- $\delta$ -tocoferol	0,03	0,05
RRR- $\alpha$ -tocotrienol	0,50	0,75
RRR- $\beta$ -tocotrienol	0,05	0,08

#### Contenido proteínico

[0045] La presente composición posee preferiblemente un contenido proteínico bajo, que incluye aminoácidos libres, péptidos, proteínas no hidrolizadas, y sales de los mismos. Se prefiere que una dosis unitaria contenga menos de 300 mg, más preferiblemente menos de 200 mg, de forma aún más preferible menos de 100 mg de material proteínico. De forma aún más preferible, la composición al menos está libre de péptidos y proteínas e hidrolizados de los mismos.

[0046] En una forma de realización, el contenido proteínico de la composición de la invención es inferior al 20% en peso, más preferiblemente inferior al 10% en peso, basándose en el peso en seco de la composición.

[0047] Adicionalmente o alternativamente, la proporción en peso del material proteínico sobre la cantidad de DHA, EPA y uridina y sus equivalentes es preferiblemente inferior a 1, más preferiblemente inferior a 0,5, de forma aún más preferible inferior a 0,25, particularmente inferior a 0,1.

#### Otros tratamientos

[0048] Puede ser apropiado el hecho de incluir cualquier tratamiento que se pueda usar para proteger a un individuo contra cualquiera de las condiciones o enfermedades discutidas aquí, y puedan incluir un fármaco. Tales compuestos terapéuticos ya serán conocidos por el experto en la materia para la enfermedad particular o condición tratada.

5 [0049] Los ingredientes activos de la invención pueden estar provistos como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Sales farmacéuticamente compatibles se pueden formar con muchos ácidos, incluyendo pero no limitándose al clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solventes acuosos u otros protónicos que son las formas de base libre correspondientes.

### Usos

10 [0050] La invención se refiere al uso de la composición definida anteriormente para evitar y/o tratar el deterioro de la memoria y/o la disfunción cognitiva, el Alzheimer y/o la demencia. En el contexto de la invención, "demencia" se entiende especialmente por "demencia senil". Se considera que la demencia senil o demencia comprende la enfermedad de Alzheimer (EA).

15 [0051] La invención también pertenece al uso de dicha composición para reducir la neurodegeneración y/o reducir la deposición de placas (abeta) en el cerebro, y/o para promover o dar soporte a una función cerebral saludable.

20 [0052] En una forma de realización, la presente composición se administra a un paciente con demencia prodrómica y/o paciente con Alzheimer prodrómico. Un "paciente con demencia prodrómica" es una persona que no padece una demencia senil tal y como se ha definido anteriormente, sino que tiene una alta probabilidad de desarrollar demencia senil. Asimismo un "paciente con Alzheimer prodrómico" es una persona no que padece de EA, pero tiene una alta probabilidad de desarrollar EA. Las herramientas de diagnóstico que se utilizan para clasificar los pacientes como pacientes prodrómicos se describen a continuación e incluyen un diagnóstico exacto de lesiones cerebrales y problemas bioquímicos y el ajuste meticuloso de los criterios.

25 [0053] Los pacientes prodrómicos se definen por ser personas que consiguen un resultado positivo en al menos uno, preferiblemente al menos dos, más preferiblemente al menos tres de los siguientes criterios:

- un nivel superior a 350 ng tau-total por litro de líquido cefalorraquídeo (LCR);
- una proporción de peso de abeta-42/ fosfo-tau-181 inferior a 6,5 en LCR;
- 30 - presencia de atrofia del lóbulo temporal medio (LTM), existencia de pérdida de volumen del hipocampo, córtex entorrinal, o amígdala resaltada en la resonancia magnética (RM) ya sea con valoraciones cualitativas usando marcado visual (referencia a población bien caracterizada con normas de edad) o volumetría cuantitativa de regiones de interés (referencia a población bien caracterizada con normas de edad)
- presencia de atrofia del lóbulo frontotemporal (LFT) resaltada en la RM con valoraciones cualitativas o volumetría cuantitativa;
- 35 - un nivel superior a 25 pg F2-isoprostano (F2-IsoP, isoprostano 8,12-iso-iPF2alfa-VI) por ml de LCR.

40 Otras explicaciones de la importancia de las concentraciones de T-tau, P-tau181, Abeta42 y F2-Isoprostano en LCR para el futuro desarrollo de la enfermedad de Alzheimer se puede encontrar en: Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 5:228-234 ; and in Pratico D, Clark CM, Liun F, Lee VYM, Trojanowski JQ (2002) Increase in brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59:972-976.

45 [0054] Debe observarse que los resultados de estos pacientes prodrómicos en pruebas relacionadas con la presencia de la degradación de la memoria episódica u otras pruebas adecuadas para la valoración de la presencia de la enfermedad neurológica, no reúnen los criterios para diagnosticar una enfermedad neurológica como la enfermedad de Alzheimer.

50 [0055] La invención también se refiere al tratamiento de la alteración de la memoria asociada a la edad (AMAE), deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro significativo de la memoria episódica y al tratamiento de personas mayores con trastornos de la memoria y/o cognitivos, usando la composición anteriormente mencionada.

55 [0056] También es objeto de la invención proveer un método para dar soporte a la salud cerebral y/o reducir la carga de placas y/o reducir la neurodegeneración en un sujeto que lo necesite, tal como un sujeto que sufra de uno de los trastornos anteriormente mencionados, mediante la administración a dicho sujeto de la composición de volumen bajo o reducido tal como se ha definido anteriormente.

60 [0057] Las marcas registradas que proveen una conexión implícita entre la composición y uno o varios de los usos previstos tal como se ha definido anteriormente también se encuentran dentro del campo de la invención.

### Ejemplos

#### Composición de la cápsula

65 [0058] Una cápsula fue preparada con un contenido de una mezcla de 500 mg de aceites marinos, que comprende 60

mg de ácido docosahexaenoico. La cantidad de EPA era 90 mg. Incluía 150 mg de monofosfato de uridina y 6 mg de alfa-tocoferol. Todos los números se basaron en el peso en seco de la cápsula. El peso total de la cápsula era 1,1 g. La cápsula contenía, además, glicerina, polisorbato 40 y alginato de calcio.

5 [0059] Se recomendó entre una y cuatro de estas cápsulas diariamente durante preferiblemente más de un mes.

#### EXPERIMENTO 1

10 [0060] El presente experimento ha evaluado si UMP, DHA, UMP+DHA y UMP+DHA+ alfa-tocoferol podría reducir las placas de abeta y neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer (EA) de los ratones modelo, los ratones APP/PS1. Estos ratones empiezan a mostrar placas en sus cerebros a partir de los 4 a 5 meses de vida y se consideran un buen modelo para la EA en la bibliografía científica.

15 [0061] Los ratones fueron alimentados con dietas enriquecidas con (1) UMP, (2) DHA, (3) UMP+DHA o (4) UMP+DHA+ alfa-tocoferol empezando a los 3 meses de vida, justo antes de que aparezcan las primeras placas. Las dietas fueron suministradas durante un periodo de 3 meses hasta la edad de 6 meses. A continuación, los ratones fueron sacrificados y sus cerebros procesados para realizar análisis de placa de abeta y análisis de neurodegeneración. El cerebro fue cortado en rebanadas finas usando un vibratomo y las rebanadas fueron teñidas para encontrar abeta usando un anticuerpo que reconoce la abeta humana y para la neurodegeneración usando la tinción amino-cúprica. Se contó el  
20 número total de placas en el hipocampo y se determinó la superficie total de área cubierta por placas (carga de placa). El área de superficie total cubierta con placas neuríticas (tinción positiva amino-cúprica) estaba determinada a medir el nivel de neurodegeneración.

#### **Resultados**

25 [0062] Los resultados se muestran en las figuras 1 y 2, para cargas de placa y neurodegeneración, respectivamente. En cada caso, la figura "A" muestra el efecto de la composición (4) conforme a la invención, y la figura "B" muestra el efecto de los nutrientes individuales. "Multi" se refiere a la composición (4), que contiene DHA, UMP y alfa-tocoferol.

30 [0063] La figura 1A muestra que la intervención redujo la carga de placa reducida en el hipocampo de los ratones APP/PS1. Cuando se suministraron UMP o DHA la carga de placa no se vio afectada. La combinación de DHA y UMP dio como resultado un aumento en la carga de placa (Fig. 1B).

35 [0064] Los ratones alimentados con la dieta (4) mostraban niveles inferiores de neurodegeneración en comparación con los ratones alimentados con dieta controlada (Fig. 2A). Los ratones alimentados con UMP o DHA no diferían del control, mientras que los ratones con UMP+DHA tendían a mostrar niveles más altos de neurodegeneración (Fig. 2B).

40 [0065] De este estudio se concluyó que la intervención con la composición de la invención es eficaz reduciendo la producción de abeta, reduciendo la formación de placa de abeta y reduciendo la neurodegeneración. Los nutrientes individuales bien no tienen efectos sobre estos parámetros o bien inducen más deterioro en comparación con los ratones alimentados con una dieta controlada.

#### EXPERIMENTO 2

45 [0066] La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una pérdida de las capacidades cognitivas que se pueden explicar por una pérdida de comunicación entre las células neuronales que conlleva una reducción en el funcionamiento neuronal y la eventual muerte de células neuronales (neurodegeneración). La comunicación neuronal depende de las conexiones (sinapsis) entre neuronas donde los neurotransmisores de la neurona presináptica son liberados y enlazados a los receptores en la neurona postsináptica. La función receptora es un factor importante en la comunicación neuronal. Mejorando la función receptora, las células neuronales se comunicarían más eficazmente lo cual se reflejaría, por ejemplo, en niveles inferiores de un receptor agonista para inducir el mismo nivel de estimulación.

50 [0067] En el experimento descrito a continuación, las células de feocromocitoma neuronales (células PC12) se usaron para estudiar el efecto de incubación con nutrientes (ácido docosahexaenoico (DHA), monofosfato de uridina (UMP), alfa-tocoferol (vitamina E) o combinaciones de los mismos) en la funcionalidad receptora.

55 [0068] Con este fin, las células fueron cultivadas en un formato de 96 huecos e incubadas con un medio de control, medio de control + alfa-tocoferol, medio de control + UMP, medio de control + DHA + alfa-tocoferol, o medio de control + DHA + UMP + alfa-tocoferol. La incubación solo con DHA conlleva la muerte celular. Después de 1 día de incubación, el medio + adiciones fueron sustituidos por el medio de control y las células fueron estimuladas con 50  $\mu$ M de oxotremorina, un agonista en el receptor de acetilcolina muscarínica, implicado en el aprendizaje y la memoria. La oxotremorina induce una despolarización de la membrana que se puede medir como un cambio en el potencial de membrana. En una dosis fija del agonista, aumenta en el potencial de membrana están pensados para reflejar mejoras en el funcionamiento del receptor.

65

#### **Resultados**



[0069] La figura 3 muestra los resultados en términos de cambio de potencial de membrana bajo las condiciones de incubación diferentes. El "\*" marca que el resultado fue significativamente diferente de DHA+UMP+alfa-tocoferol (Vit E).

5 [0070] Todos los datos se fijan como cambio de porcentaje en el potencial de membrana en comparación con las condiciones de control. Los resultados muestran que las células incubadas con UMP (primera barra), alfa-tocoferol (segunda barra), y DHA + alfa-tocoferol (tercera barra) no ha afectado al cambio de potencial de membrana. Por otro lado, las células incubadas con la combinación según la invención de DHA + UMP + alfa-tocoferol mostraron un aumento en el cambio de potencial de membrana ( $F = 19,9$ ;  $p = 0,000$ ).

10 [0071] Los presentes resultados indican que la incubación con una combinación de alfa-tocoferol, DHA y UMP mejoraron sinérgicamente el funcionamiento del receptor. La vitamina E y UMP solos, y la combinación de DHA + alfa-tocoferol no tuvieron ningún efecto en la función receptora. Estos resultados sugieren que las células neuronales en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer se pueden beneficiar de la suplementación combinada de DHA, UMP y alfa-tocoferol mejorando la función receptora y la comunicación neuronal para dar soporte a las capacidades cognitivas y reducir la neurodegeneración.

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición que comprende por peso en seco de dosis unitaria: (i) 10-1000 mg de uridina en la nucleobase, nucleósido y/o forma de nucleótido; (ii) 50-1000 mg de ácido docosahexaenoico (DHA); y (iii) un tocoferol tocotrienol, donde dicha composición posee:
- a) un peso de 200-3000 mg por dosis unitaria;
  - b) un contenido energético inferior a 209,3 kJ [50 kcal] por dosis unitaria; y/o
  - c) un volumen entre 0,1 y 10 ml por dosis unitaria,
- 10 y donde la dosis unitaria es una pastilla, gel, gragea, píldora, cápsula, gránulo, granulado o sobre.
- 15 2. Composición según la reivindicación 1, con al menos dos de dichas características de a) peso, b) contenido energético y c) volumen.
3. Composición según la reivindicación 1 o 2, donde el tocoferol es alfa-tocopherol.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene entre el 5-75% en peso DHA, basado en el peso en seco de dicha dosis unitaria.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene uridina y sus equivalentes en una cantidad de 1-50% en peso, basada en el peso en seco de dicha dosis unitaria.
- 25 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la proporción en peso de (ii) y (i) es al menos 1.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene menos de 300 mg de material proteínico por dosis unitaria.
- 30 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene menos del 20% en peso de material proteínico basado en el peso en seco de la composición.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la proporción en peso de material proteínico de la cantidad de (i) y (ii) es inferior a 1.
- 35 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno seleccionado del grupo de disfunción de memoria, disfunción cognitiva, Alzheimer y demencia.
- 40 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el uso en la reducción de la neurodegeneración, para el uso en la reducción de la deposición de placas en el cerebro y/o para el uso en la promoción, optimización y/o apoyo a la función cerebral o salud cerebral.
- 45 12. Cartucho, paquete o dispositivo dispensador que contiene una o varias de las composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, acompañado por instrucciones para la administración de dicha composición.
- 50 13. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la producción de una preparación para el tratamiento y/o prevención de un trastorno seleccionado del grupo de disfunción de memoria, disfunción cognitiva, Alzheimer y demencia.
14. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la producción de una preparación para la reducción de la neurodegeneración, para la reducción de la deposición de placas en el cerebro y/o para la promoción, optimización y/o apoyo a la función cerebral o salud cerebral.

Fig 1a

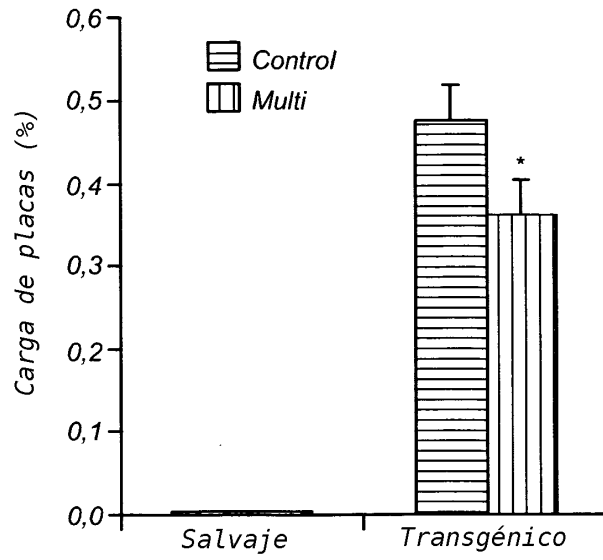
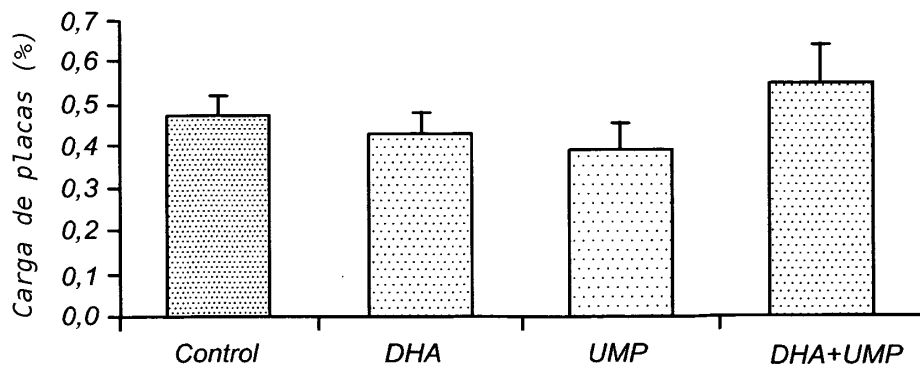
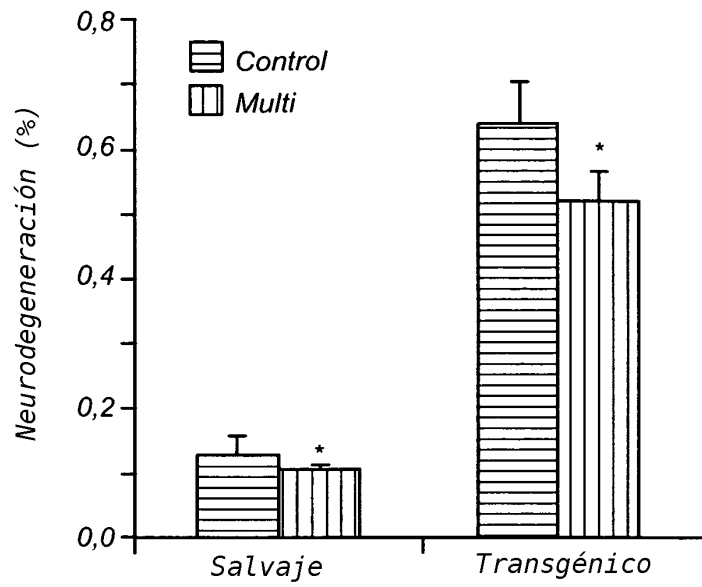


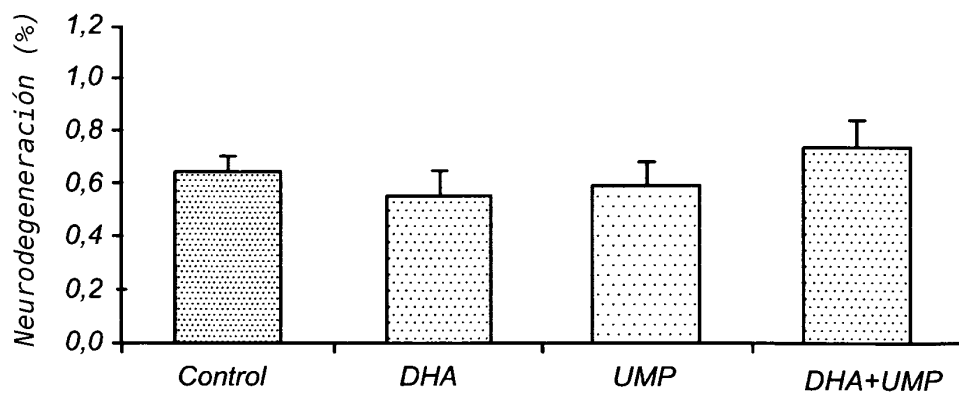
Fig 1b



**Fig 2a**



**Fig 2b**



*Fig 3*

