(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 477 568**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.1999** **E 10075660 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2322187**

(54) Título: **Uso de uridina en combinación con colina para el tratamiento de trastornos de la memoria**

(30) Prioridad:

31.07.1998 US 95002 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2014

(73) Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY (100.0%)
Technology Licensing Office, NE18-501, One Cambridge Center, Kendall Sq.
Cambridge, Massachusetts 02142-1601, US

(72) Inventor/es:

WATKINS, CAROL y
WURTMAN, RICHARD J.

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 477 568 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

Uso de uridina en combinación con colina para el tratamiento de trastornos de la memoria

La presente invención se refiere al uso de uridina o una fuente de uridina en combinación con colina, un precursor de la colina, una sal de colina, un éster de colina o una mezcla de los mismos en la fabricación de una composición para tratar la disfunción cognitiva asociada con la edad, y/o para ralentizar o revertir el envejecimiento cerebral.

Descripción de la técnica relacionada

Esta invención surge a raíz del inesperado descubrimiento de que el incremento en los niveles de uridina tras administrar uridina o una fuente de uridina a ciertos animales que comprenden pacientes humanos, conduce a mayores niveles de citidina en un cuerpo humano y en particular en el cerebro humano. Por lo tanto, la administración de uridina o precursores de uridina a pacientes humanos que lo necesitan puede ser tan beneficioso como la administración de citidina o precursores de citidina. Sin embargo, el beneficio potencial de la administración de uridina o una fuente de uridina es abrumadoramente mayor que el beneficio de la administración de citidina. Esto es debido a que la citidina, a diferencia de la uridina, o no puede cruzar o cruza con mucha menor eficiencia que la uridina la barrera sangre-cerebro (Cornford *et al.*, Independent blood-brain barrier transport systems for nucleic acid precursors. *Biochim. Biophys. Acta 349:211-219,1975*).

De acuerdo a los conocimientos relacionados con el metabolismo de los compuestos de pirimidina, en la técnica se conocen enzimas, tales como la citidina deaminasa (EC 3.5.4.5), que convierten citidina en uridina. La citidina deaminasa se puede encontrar en algunos procariontes y eucariontes, que incluyen los seres humanos, los primates y algunos roedores aunque alguna especie carece de esta enzima. Sin embargo, de acuerdo con la lista de EC (clasificación de enzimas) no se conocen ejemplos de enzimas de tipo aminasa que sean capaces de la acción opuesta, es decir, convertir uridina en citidina.

El estado de la técnica referente al proceso de la conversión de uridina a citidina también es limitado. Parece que existe solo una publicación, que cita dos referencias previas, en donde se sugiere que una fracción soluble del hígado de rata y posiblemente del cerebro podría catalizar *in vitro* e *in vivo* la conversión del nucleótido uridina en el nucleótido citidina (Dawson. Enzymic conversion of uridine nucleotide to cytidine precursor by rat brain. *J. Neurochem, 15:31-34, 1968*). Aun cuando este informe implicó la posibilidad de tal reacción enzimática en ratas, la actividad de la enzima no parece ser lo suficientemente potente. En comparación con la dosis inicial administrada de uridina (considerada como 100%) los niveles más altos de citidina recién convertida *in vivo* fueron de 12,4% en el hígado y 9% en el cerebro. Las tasas de conversión *in vitro* fueron de 5,4% en el hígado y de 8,05% en el cerebro. Así, los máximos niveles observados estuvieron en el intervalo de 5,4-12,4%. Desde un punto de vista estadístico, todas estas cifras están dentro del intervalo de dispersión típico en un contador gamma (15%) y un experto en la materia puede desecharlos como insignificantes o irreproducibles. Además, el propio Dawson indica que fue incapaz de recuperar un nucleótido con las características espectrofotométricas de la citidina y admite que sus conclusiones se basaban en conjeturas probabilísticas. Así, el supuesto fenómeno observado por Dawson podría haber sido debido a una mala interpretación de algún artefacto experimental y ahora se sabe que la citidina medible experimentalmente puede confundirse fácilmente con la tirosina, que es un compuesto aminoácido sin relación química (ver Fig. 1).

Por lo tanto, incluso si existiera una enzima que catalizase la conversión de uridina en citidina en ratas, su actividad no sería lo suficientemente potente para incrementar los niveles de citidina a un nivel que puediera medirse y comprobarse más allá de toda duda. Por lo tanto, estos niveles podrían no ser suficientes para justificar su explotación práctica en aplicaciones clínicas. En efecto, en ningún sitio en la publicación de Dawson se sugiere o se intenta hacer una sugerencia respecto a que el proceso de conversión de la uridina en citidina podría ser de utilidad para alguna modalidad médica. Además, como es el caso con muchas otras enzimas y vías metabólicas, esta enzima en particular podría estar presente en ratas pero no en los seres humanos. Un experto en la materia sabe que un descubrimiento de un proceso biológico en una especie de animales, por ejemplo, en ratas, no significa necesariamente que un proceso similar esté presente en otro animal, como, por ejemplo, el hombre. Basado en esto, un experto en la materia no estará lo suficientemente motivado en explotar este fenómeno para ningún propósito útil que no sea el de una herramienta experimental para estudiar el metabolismo enzimático en ratas. En consecuencia, el estado de la técnica no menciona nada en cuanto al uso del proceso de la conversión de la uridina en citidina para ninguna aplicación significativa.

La uridina es un nucleósido de pirimidina y es esencial en la síntesis de ácidos ribonucleicos y glucógenos tisulares como la glucosa UDP y la glucosa UTP. Los usos médicos de la uridina por sí sola están limitados al tratamiento de trastornos genéticos relacionados con las deficiencias en la síntesis de pirimidina tales como la aciduria orótica (Becroft DM, et at, Hereditary orotic aciduria: long-term therapy with uridine and a trial of uracil. *J Pediatr.* 1969 Nov; 75(5): 885-891). Se conocen otros usos menos comunes de la uridina por sí sola tales como el tratamiento de convulsiones y epilepsia (Roberts CA, *et al.*, Uridine anticonvulsant effects: selective control of nucleoside incorporation in experimental epilepsy. *Epilepsia.* 1974 Dec; 15(4): 479-500). Más comúnmente, la uridina se utiliza en combinación con citidina (Monticone GF, et al., On the therapeutic use of the nucleosides, cytidine and uridine, in some neurological

diseases, *Minerva Med.*1966 Dec 19; 57(101): 4348-4352). Los usos de esta combinación dual en particular van desde enfermedades hepáticas y renales hasta un número de enfermedades neurológicas y cerebrovasculares, pero tales usos son irrelevantes para la presente invención dirigida al uso de uridina sin el uso concomitante con citidina.

La patente de lEE.UU. No. 4.960.759, concedida a De Luca *et al.*, el 2 de octubre de 1990, describe uso farmacológico de la uridina en el tratamiento de trastornos nerviosos tales como la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. De Luca *et al.* muestran que el beneficio de la uridina se debe al incremento en los niveles de colecistoquinina en el cerebro, lo que a su vez mejora el funcionamiento de la dopamina y da como resultado un beneficio terapéutico. Dicho beneficio se describe como una reducción en los síntomas de la enfermedad de Parkinson, que son temblores y rigidez. Dado que la realización preferida de la presente invención es el tratamiento de los trastornos neurológicos no relacionados con la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson queda claro que las enseñanzas de DeLuca *et al.* Son irrelevantes para esta invención.

La patente de EE.UU. No. 5.470.838, concedida a von Borstel *et al.*, el 28 de noviembre de 1995, describe el método de administración de uridina o citidina exógena en forma de uridina o citidina acilada y dichos compuestos como útiles para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, el infarto de miocardio y la cirrosis hepática. Von Borstel *et al.* proponen utilizar ambas formas de pirimidinas puesto que no les resulta obvio que la uridina sola es efectiva. El absoluto requisito de utilizar citidina y uridina se debió a la falta de conocimientos y anticipación en el estado de la técnica respecto a que la uridina puede convertirse en citidina, especialmente en los seres humanos Un experto en la materia reconocerá que la composición descrita es diferente y que las enfermedades que se van a tratar no son las mismas que en la presente invención.

Las patentes de EE.UU. Nos. 5.141.943, 5.567.689 y 5.723.449 describen varios métodos y composiciones para elevar los niveles de uridina en la sangre como útiles para reducir la toxicidad de los fármacos a base de nucleósidos de pirimidina tales como AZT y 5-Fluouracilo para la terapia contra el SIDA y el cáncer, respectivamente. Es evidente para cualquier experto en la materia que estas enseñanzas no tienen nada en común con la presente invención.

Aunque todos éstas patentes y referencias del estado de la técnica describen por lo menos uno u otro aspecto de la presente invención, ninguna de ellas enseña específicamente que los niveles de citidina en los seres humanos pueden ser elevados mediante la administración de uridina o una fuente de uridina, como útiles para el tratamiento de algunos trastornos neurológicos o cerebrales. Estos trastornos comprenden trastornos asociados con el envejecimiento tales como el declive de la memoria y el declive relacionado con la edad de las funciones cognitivas. Estos trastornos también comprenden los declives de memoria y las disfunciones cognitivas relacionadas asociadas a afecciones patológicas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Lewy Body y/o demencias tales como la enfermedad de Huntington y la demencia por SIDA. También pueden ser tratadas otras disfunciones cognitivas, es decir, trastornos de la atención, del estado de alerta, de la concentración y del enfoque y la dislexia. Se pueden imaginar otros usos de la terapia con uridina como el tratamiento de los trastornos emocionales y del estado de ánimo, como por ejemplo, la manía, la depresión, el estrés, el pánico, la ansiedad, el insomnio, la distemia, la psicosis, los trastornos afectivos estacionales y los trastornos bipolares. También pueden tratarse enfermedades neurológicas como las ataxias, incluso la ataxia de Friedreich y los trastornos de locomoción como la discinesia tardía. También pueden imaginarse métodos para tratar derrames cerebrales, trombosis cerebrales, isquemia y enfermedades cerebrovasculares relacionadas resultantes de la hipoxia así como síndromes conductuales y neurológicos que se presentan después e un trauma cerebral, lesiones de la médula espinal y/o anoxia. También son posibles métodos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico, por ejemplo, trastornos neuromusculares como la miastenia gravis, el síndrome de post-polio y las distrofias musculares. También es posible imaginar los métodos para tratar enfermedades neurológicas asociadas con la vía dopaminérgica, por ejemplo, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson tratadas con una terapia de combinación en la que la uridina es uno de los constituyentes.

Por lo tanto, ninguna de las patentes o referencias del estado de la técnica han anticipado o hecho obvia la presente invención. La presente invención es por lo tanto única y destaca a la luz del estado de la técnica.

Resumen de la invención

Esta invención está basada en el descubrimiento inesperado de que la administración de uridina en seres humanos conduce a un incremento en la citidina sistémica y cerebral. Así, la presente invención se refiere al uso de (a) uridina o una fuente de uridina con (b) colina, un precursor de la colina, una sal o un éster de colina o una mezcla de los mismos en la fabricación de una composición para tratar la disfunción cognitiva asociada con el envejecimiento y/o para ralentizar o revertir el envejecimiento cerebral.

La ralentización o reversion del envejecimiento cerebral puede estar asociado con el envejecimiento y el deterioro relacionado con la edad de las funciones cognitivas.

El precursor de la colina puede ser esfhingomielina, citidina-difosfo-colina, acilglicerofosfocolina (AGP-colina), fosfatidilcolina (PC), o una combinación de los mismos. La sal de colina puede ser cloruro de colina, bitartrato de colina, estearato de colina o mezclas de los mismos. La uridina o fuente de uridina puede administrarse en dosificaciones entre

aproximadamente 10 mg y 10 gramos por día, La uridna puede comprender sales de uridina o un producto alimentario que contiene uridina.

Los términos "precursor de uridina" o "fuente de uridina" o "profármaco de uridina" se utilizan de manera intercambiable y como se definen más adelante en la presente memoria significan compuestos, por ejemplo, sales de uridina o productos alimenticios que contienen uridina, que se transforman en uridina al administrarlos a un huésped tal como un ser humano.

La colina está implicada en el metabolismo y en el trasporte de lípidos y es un componente de un número de importantes compuestos biológicos, incluyendo los fosfolípidos de membrana como la lecitina y esfingomielina. La colina también es un precursor de la acetilcolina, uno de los más importantes neurotransmisores. Aunque es un nutriente requerido por varias especies de animales, actualmente la colina no está designada como esencial para los seres humanos. Sin embargo, estudios clínicos recientes muestran que es esencial para la función hepática normal. Además, una gran masa de evidencia proveniente de los campos de la biología molecular y celular muestra que algunos fosfolípidos desempeñan un papel crítico en la generación de segundos mensajeros para la transducción de señales de membranas celulares. Este proceso implica una cascada de reacciones que traducen un estímulo celular externo tal como una hormona o un factor de crecimiento en un cambio en el transporte celular, metabolismo, crecimiento, fución o expresión génica. Las disrupciones en el metabolismo fosfolípido pueden interferir con este proceso y pueden ser las causas subyacentes de ciertos estados de enfermedad tales como el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la colina sola no es útil como modalidad terapéutica. A la luz de la presente invención, es apropiado considerar la colina o los precursores de la colina en combinación con uridina o una fuente de uridina.

Es un objetivo adicional de esta invención establecer una sinergia entre la uridina y diversos compuestos que afectan a la vía colinérgica y/o el metabolismo de los fosfolípidos. Entre éstos se encuentran la colina-CDP, la colina, sales de colina, lecitina o fosfatidilcolina.

Descripción breve de los dibujos

La Fig. 1 ilustra la coincidencia de los picos de citidina y tirosina (6.59) cuando se ensayan mediante un método estándar de HPLC.

La Fig. 2 ilustra los distintivos picos de citidina (3.25) y tirosina (2.92) cuando se ensayan con un método modificado de HPLC, que utiliza un tampón de elución con un contenido bajo de metanol.

La Fig. 3 muestra la proporción de uridina (100%) a citidina en el plasma después de administración oral de 250 miligramos de uridina por kilo de peso corporal (mg/kg).

La Fig. 4 muestra la proporción de uridina (100%) a citidina en el cerebro después de administración oral de 250 miligramos de uridina por kilo de peso corporal (mg/kg).

Descripción de las realizaciones preferidas

Las composiciones preparadas de acuerdo a la presente invención aumentan los niveles sistémicos y cerebrales de citidina en un paciente humano mediante la administración de uridina o una fuente de uridina en combinación con colina, un precursor de la colina, una sal de colina, un éster de colina y mezclas de los mismos. Por tanto, las composiciones son para uso en el tratamiento de la disfunción cognitiva asociada con la edad y/o para ralentizar o revertir el envejecimiento cerebral. Las composiciones opcionalmente adicionalmente abarcan fármacos que aumentan la disponibilidad de uridina. Entre tales fármacos se encuentran fármacos que actúan como inhibidores de la uridina fosforilasa como el barbiturato de bencilo o derivados del mismo. Entre tales fármacos se encuentran fármacos que actúan como compuestos inhibidores de la secreción de uridina como dilazep o hexobendina. Entre tales fármacos se encuentran fármacos que actúan como competidores del transporte renal de la uridina como L-uridina, L-2',3'-dideoxiuridina y D-2',3'-dideoxiuridina Las composiciones son beneficiosas para un paciente humano que las necesite y actúan en sinergia con la uridina en la generación de fosfolípidos implicados en la formación y reparación de la membrana celular cerebral. Más específicamente, los compuestos a base de colina se consideran compuestos que actúan en sinergia con la uridina o la fuente de uridina. Entre ellos están la colina, las sales o ésteres de colina, tales como el bitartrato o el estearato de colina o similares, o compuestos que se disocian en colina, tales como la esfingomielina, la citidina-difosfo-colina o citicolina o CDP-colina, acilglicerofosfocolinas, por ejemplo, lecitina, lisolecitina, glicerofosfatidil-colina, mezclas de las mismas o similares. Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no pretenden ser limitantes a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

En este ejemplo se establece un método que supera el problema de la coincidencia de los picos de la citidina y la tirosina cuando se ensayan mediante un método estándar de HPLC para medir diversos nucleósidos en fluidos

biológicos (véase la Fig. 1). Utilizando el método HPLC estándar, uno puede, sin embargo, distinguir fácilmente el pico de la uridina del pico de la citidina. Se puede encontrar una descripción detallada del método HPLC en, por ejemplo, Lopez Coviella *et al.*, (Evidence that 5'-cytidinephosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J Neurochemistry 65: 889-894,* 1995). La HPLC modificada se realiza de la misma manera que una HPLC estándar excepto que el tampón de elución contiene una pequeña cantidad de metanol (0,1%) en vez de ácido fórmico y como resultado de ello la citidina puede distinguirse del compuesto no relacionado tirosina (Fig. 2). Este método es útil para distinguir a la citidina del efecto de enmascaramiento del aminoácido tirosina, que podría estar presente concomitantemente en los fluidos biológicos ensayados, por ejemplo, plasma o fluido cerebroespinal (CSF, por su siglas en inglés). Debido a la superposición entre la citidina y la tirosina, es muy probable que los resultados de todos los estudios de la técnica anterior para la medición de citidina, incluso los propios estudios arriba indicados de los presentes inventores, hayan sido interpretados incorrectamente.

Ejemplo 2

Para este ejemplo se eligen jerbos en vez de ratas u otros roedores, ya que el metabolismo de la pirimidina de dichos jerbos es más cercano al de los seres humanos. Por razones prácticas y éticas no siempre se pueden utilizar seres humanos para añgunos estudios experimentales y los expertos en la materia por lo general reconocen que el modelo del jerbo es equivalente a un modelo humano. De hecho, los jerbos son el modelo de elección para algunas enfermedades humanas y trastornos cerebrales como la isquemia cerebral (Ginsburg *et al.*, Rodent models of cerebral ischemia. *Stroke* 20:1627-1642, 1989). A los jerbos se les administra oralmente uridina y 60 minutos después se miden los niveles de citidina y uridina en el plasma y en el cerebro mediante el método de HPLC modificada descrito en el Ejemplo 1. La Fig. 3 muestra la proporción relativa entre los niveles de uridina y de citidina en el plasma después de administración oral de 250 mg de uridina por kilo de peso corporal (mg/kg). La Fig. 4 muestra la proporción relativa entre los niveles de uridina y de citidina en el cerebro después de administración oral de 250 mg/kg de uridina. Éstos resultados indican que el procesamiento metabólico de la uridina en el cerebro es diferente al procesamiento sistémico de la uridina en el plasma. Los resultados también indican que la uridina, cuando es transportada al cerebro, es fácilmente convertida en citidina y que esta conversión es más eficiente en el cerebro que en el plasma. Se han llevado a cabo experimentos similares en seres humanos en los que se miden los niveles en el CSF (fluido cerebroespinal, por sus siglas en ingés) en vez de medir los niveles de nucleósidos en el cerebro. El hallazgo de que la uridina es fácilmente convertida en citidina, especialmente en el cerebro, es totalmente inesperado y constituye la base de la presente invención.

Ejemplo 3

En el Ejemplo 3 se lleva a cabo un estudio clínico con el objeto de tratar trastornos de la memoria y disfunciones cognitivas asociadas al envejecimiento además del declive de la memoria y de las disfunciones cognitivas asociadas a condiciones patológicas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Lewy Body y/o las demencias como la enfermedad de Huntington y la demencia causada por el SIDA. Los pacientes con demencia no patológica asociada al envejecimiento también están incluidos. Se administraron diariamente dosis orales de uridina sola en un intervalo de 5 mg a 50.000 mg a cinco pacientes de sexo masculino y a cinco pacientes de sexo femenino que padecían una de las enfermedades listadas anteriormente El ajuste de la dosificación para seleccionar la dosis farmacéutica óptima efectiva es un procedimiento de rutina bien conocido por los expertos en la materia. Los términos "dosis terapéuticamente efectiva" o "dosis farmacéuticamente efectiva" o "dosis farmacológicamente efectiva" de un fármaco como se utiliza en lo sucesivo en el presente documento significa la cantidad (dosis) del fármaco que proporciona el efecto clínico deseado en al menos el 10% de la población de los pacientes tratados.

Varios otros compuestos a base de uridina diferentes de la propia uridina sirven como fuente de uridina o precursores de uridina. Estos son alimentos o productos dietéticos ricos en uridina como las algas; sales de uridina como fosfatos de uridina, uridina acilada o similares.

Si lo requieren las exigencias de la terapia, también son administradas dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas de derivados acilos de uridina o mezclas de los mismos como aquellos descritos en la patente de EE.UU. No. 5.470.838.

Si lo requieren las exigencias de la terapia, también son administradas dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas de inhibidores de la uridina fosforilasa como los derivados del barbiturato de 5-bencilo o mezclas de los mismos según lo descrito en la patente de EE.UU. No. 5.141.943.

Si lo requieren las exigencias de la terapia, también son administradas dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas de compuestos inhibidores de la secreción de uridina como diazep, hexobendina o mezclas de los mismos según lo descrito en la patente de EE.UU. No. 5.567.689.

Si lo requieren las exigencias de la terapia, también son administradas dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas de compuestos que compiten con la uridina en el aclaramiento renal como L-uridina, L-2',3'-dideoxiuridina y D-2',3'-dideoxiuridina o mezclas de las mismas según lo descrito en las patentes de EE.UU. Nos. 5.723.449 y 5.557.689. Las

dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas de uridina tal como se definen en el presente documento también son dosis que producen niveles de citidina en la sangre o cerebro que oscilan entre 0,1 micromol (μM) y 1 milimol (mM). En términos generales, las dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas tal como se definen en el presente documento también son dosis de combinaciones de fármacos, que producen el efecto deseado en por lo menos un 10% de la población de los pacientes tratados. Las dosis son administradas bien sea como dosis única o divididas en varias dosis. Los fármacos son administrados oralmente en forma de comprimido, cápsula o líquido o parenteralmente mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Cuando sea necesario y sea requerido por las exigencias de la terapia, la uridina es administrada en combinación con otros compuestos que actúan bien sinérgicamente o de manera aditiva. Esto reduce la dosis terapéutica de los fármacos administrados, reduciendo por ello los efectos secundarios potenciales indeseados y la frecuencia de la administración del fármaco. Los compuestos que actúan de tal manera son sustancias químicas que participan en el metabolismo colinérgico. Por ejemplo, compuestos que se administran junto con la uridina son los siguientes compuestos a base de colina: colina, sales o ésteres de colina, tales como bitartrato o estearato de colina o similares, o compuestos que se disocian en colina, tales como la esfingomielina, la citidina-difosfo-colina o citicolina o colina-CDP, las acilglicerofosfocolinas, por ejemplo, lecitina, lisolecitina, glicerofosfatidilcolina, o mezcla de las mismas o similares. La colina o el compuesto que se disocia en colina son administrados de tal manera que se obtenga un nivel de colina en la sangre o el cerebro del paciente de al menos 20-30 nanomoles, y usualmente entre 10-50 nanomoles.

Las dosis farmacológicamente efectivas están en un intervalo de entre 20 mg y 50 g/día, preferentemente entre aproximadamente 100 mg y 10 g/día. Las dosis son administradas bien como una dosis única o divididas en varias dosis, por ejemplo, 10 mg a 1 g/cápsula o comprimido. La duración mínima de la terapia es de al menos un día, pero usualmente se requieren períodos más largos de tiempo de acuerdo a las exigencias de la terapia. Si se requiere, el período de tiempo habitual va desde un día hasta toda la vida. Cuando estos compuestos no están disponibles en forma pura, el ingrediente activo comprende al menos 20-30 por ciento del peso de la preparación El estudio clínico es continuado durante al menos 1 día o más según lo requieran las exigencias de la terapia. En términos generales, la dosis administrada, la frecuencia de administración y la duración del tratamiento variarán en función de la afección del paciente y son determinadas de acuerdo con procedimientos clínicos estándares que son conocidos por el experto en la materia relevante.

Cuando es posible los estudios clínicos descritos en cualquiera de los ejemplos anteriores están precedidos de estudios in vivo en modelos animales, por ejemplo, modelo de jerbo, según los procedimientos establecidos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Uso de (a) uridina o una fuente de uridina y (b) colina, un precursor de la colina, una sal o éster de colina o una mezcla de los mismos en la fabricación de una composición para tratar la disfunción cognitiva asociada con la edad y/o para ralentizar o revertir el envejecimiento cerebral.

2. El uso según la reivindicación 1, en donde el precursor de colina es esfingomielina, citidina-difosfo-colina, acilglicerofosfocolina (AGP-colina), fosfatidilcolina (PC) o una combinación de los mismos.

3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la sal de colina es cloruro de colina, bitartrato de colina, estearato de colina o mezclas del os mismos.

4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la uridina o la fuente de uridina se administra en dosis entre aproximadamente 10 mg y 10 g por día.

5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la fuente de uridina comprende sales de uridina o un producto alimentario que contiene uridina.

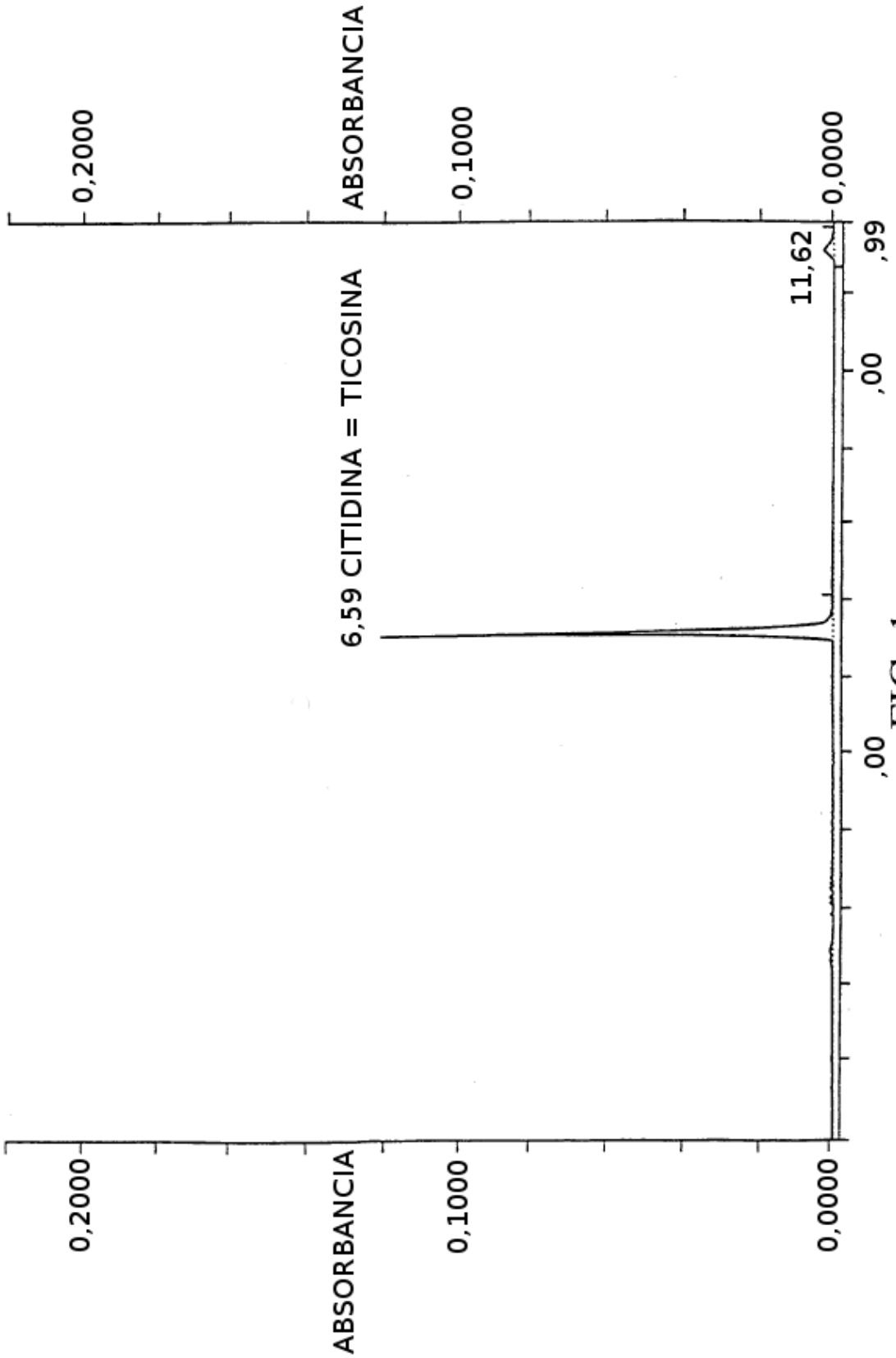
0,2000
ABSORBANCIA
0,1000
0,0000
6,59 CITIDINA = TICOSINA
11,62
,00
,00
,99
0,2000
ABSORBANCIA
0,1000
0,0000

FIG. 1

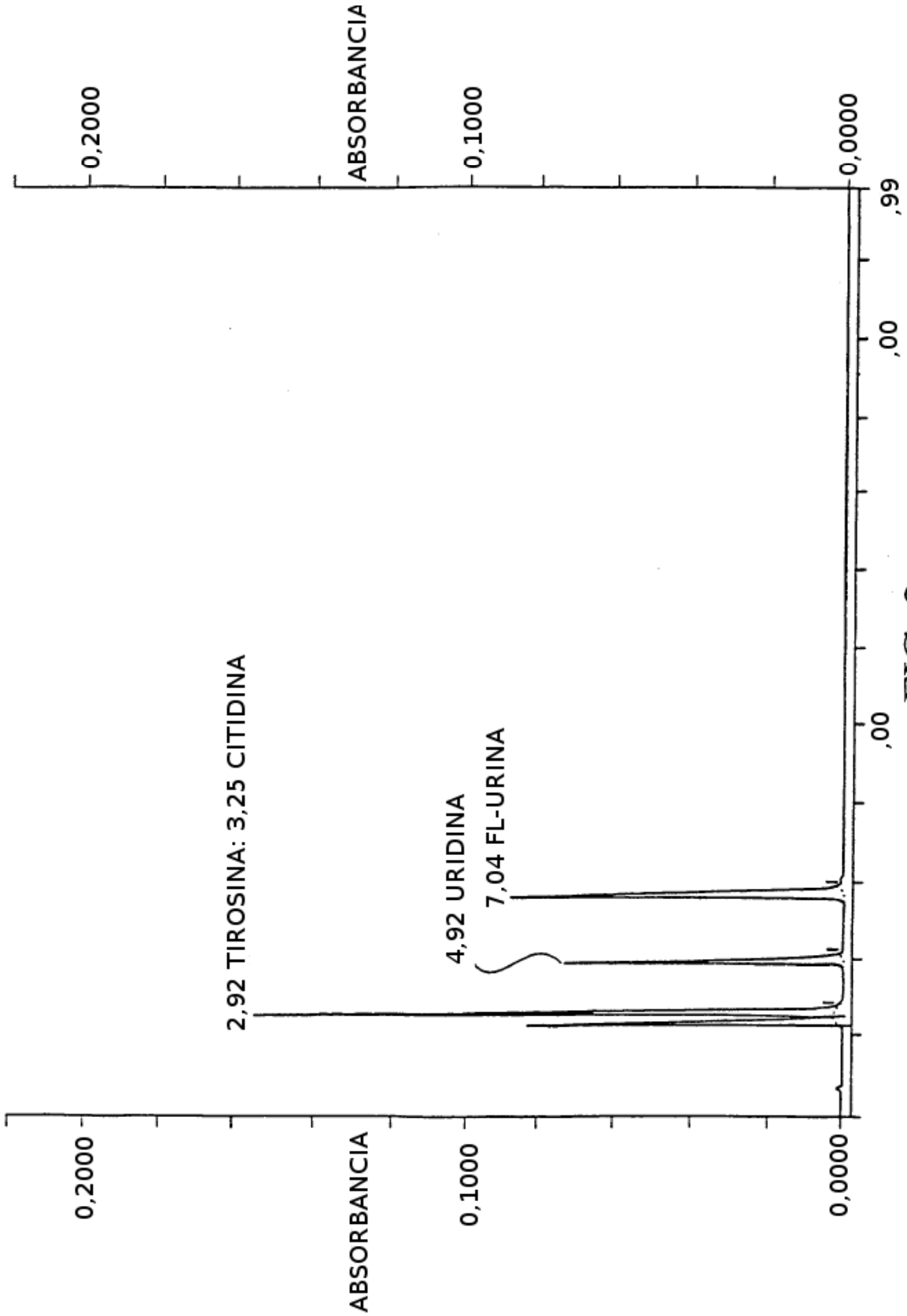
0,2000
ABSORBANCIA
0,1000
0,0000
,99
,00
,00
2,92 TIROSINA: 3,25 CITIDINA
4,92 URIDINA
7,04 FL-URINA
0,2000
ABSORBANCIA
0,1000
0,0000

FIG. 2

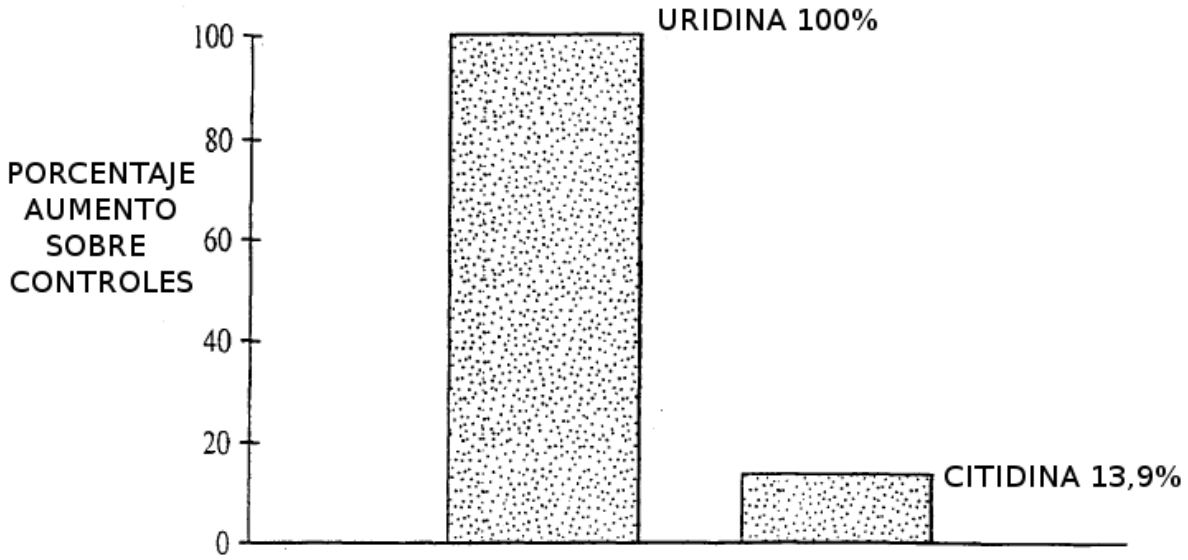
URIDINA 100%
CITIDINA 13,9%
PORCENTAJE AUMENTO SOBRE CONTROLES
100
80
60
40
20
0

FIG. 3

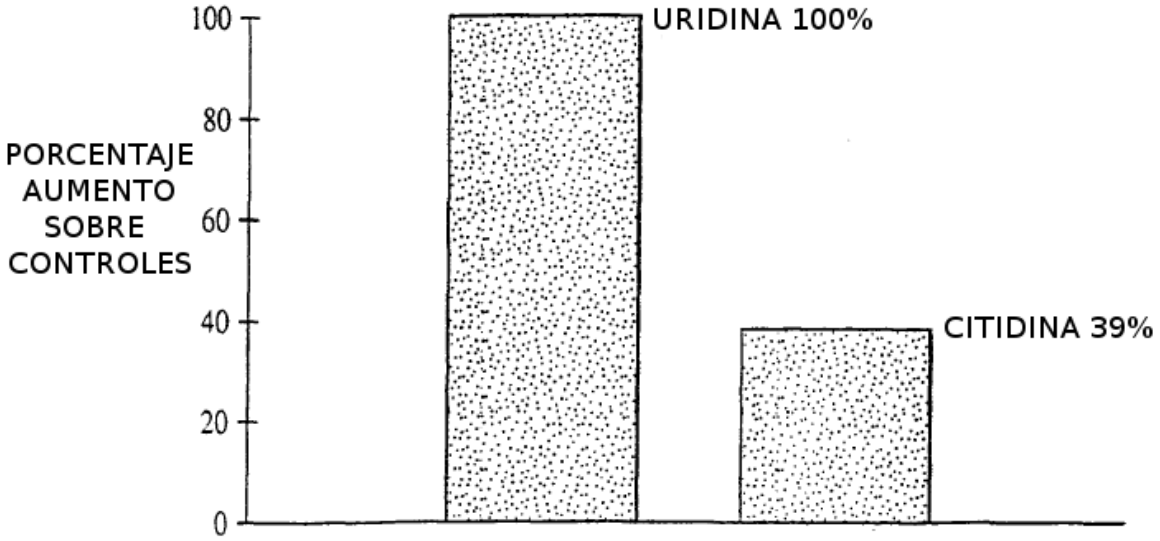
URIDINA 100%
CITIDINA 39%
PORCENTAJE AUMENTO SOBRE CONTROLES
100
80
60
40
20
0

FIG. 4