

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 237**

51 Int. Cl.:

A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/304 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 11181091 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2412250**

54 Título: **Composición alimenticia para pacientes en fase prodrómica de demencia**

30 Prioridad:

27.06.2007 WO PCT/NL2007/050310

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

17.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAGEMAN, ROBERT JOHAN JOSEPH;
KAMPHUIS, PATRICK JOSEPH GERARDUS
HENDRIKUS y
BROERSEN, LADISLAUS MARIA**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 551 237 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

Composición alimenticia para pacientes en fase prodrómica de demencia.

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere al uso de una fracción comprendiendo ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y de una fracción comprendiendo nucleótidos o sus equivalentes y de un donante de metilo en la producción de un producto usado en el tratamiento de pacientes con síntomas neurológicos prodrómicos, en particular pacientes en fase prodrómica de demencia.

Antecedentes

[0002] En la sociedad occidental, muchas personas padecen enfermedades neurológicas como demencias no seniles, la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) o la enfermedad de Huntington (EH). Estas enfermedades son diagnosticadas actualmente por un médico mediante una interpretación cuidadosa de un serie de síntomas, tal y como se define en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (cuarta edición, 2000)-DSM-IV-TR) o en McKhann, et al., Report of the NINCDS-ARDA-workgroup, Neurology 1984, 34, 939-944.

[0003] Se observan diferencias claras entre las personas que padecen tipos específicos de deterioro de la memoria. Por ejemplo, las personas que padecen la enfermedad de Alzheimer padecen neurodegeneración, que puede ser causada por la acumulación de placas amiloides o por ovillos neurofibrilares o por pérdida sináptica o atrofia de determinadas regiones del cerebro o ensanchamiento de los ventrículos cerebrales o una mezcla de estos fenómenos. Los pacientes que padecen demencia vascular sufren de una disminución de la función de la memoria causada por un flujo sanguíneo cerebral deteriorado y una isquemia, y eventos de reperusión. Los pacientes que padecen demencia con cuerpos de Lewy o demencias secundarias presentan de nuevo una patología que difiere de la de los pacientes con demencias mencionadas más arriba, en cuanto a la causa, la naturaleza del daño en el cerebro y los síntomas generales, aunque demuestren todos un deterioro de la memoria.

[0004] En el diagnóstico de una demencia, los médicos analizan normalmente, además de la función de la memoria, al menos otros dominios cognitivos, como la capacidad para ejecutar funciones motoras, para hablar o reconocer objetos y la capacidad para socializarse y practicar actividades consideradas normales en la vida cotidiana.

[0005] Los síntomas moderados de anomalías en la función o comportamiento del cerebro se desarrollan a veces al principio del envejecimiento, sobre todo en ancianos y en mayores de 60 años. El patrón difuso de estos síntomas puede resultar en el diagnóstico por un médico, basado en pruebas objetivas más o menos aceptadas de que tal persona padece un estado específico de la enfermedad. Por ejemplo, las personas que no coinciden con ciertos criterios en las pruebas de memoria o de cognición, pero que tienen actividades normales en su vida cotidiana y que no padecen otras patologías, se pueden diagnosticar como personas que padecen "deterioro cognitivo leve (DCL)". Cuando el deterioro ocurre de forma más sistemática y ocurre seguramente a causa del envejecimiento, se debe diagnosticar como "Deterioro de la memoria asociado a la edad" (DMAE). Algunas personas consideran el DCL o DMAE como una fase prodrómica, es decir, como una fase anterior que da paso a la enfermedad de Alzheimer. No obstante, menos del 25% y en la mayoría de los casos, menos del 20% de este grupo de personas desarrollará finalmente tales demencias. Parte del grupo de "personas con DCL" se recuperará y otra parte permanecerá como "paciente con DCL".

[0006] En este aspecto, se considera que en el contexto de esta solicitud, una persona mayor es una persona de 50 años o más, en particular de 55 años o más, más particularmente de 60 años o más, más particularmente de 65 años o más. Esta definición bastante amplia toma en consideración el hecho de que la edad media varía entre poblaciones diferentes, entre continentes diferentes, etc. La mayoría de los países desarrollados ha aceptado la edad cronológica de 65 años como definición de "anciano" o persona mayor (asociado a la edad a la que se puede empezar a recibir prestaciones de pensiones), pero, como muchos conceptos occidentalizados, éste no se adapta bien por ejemplo, a la situación en África. En la actualidad, no hay criterio numérico estándar de las Naciones Unidas (ONU), pero la ONU acordó referirse a los mayores de 60 años como población anciana en el mundo occidental. Las definiciones africanas más tradicionales de persona mayor o 'anciana' comprenden las edades cronológicas entre 50 a 65 años, dependiendo de la posición, la región y el país.

[0007] Las pruebas distintivas para diagnosticar pacientes prodrómicos no coinciden con las pruebas convencionales para diagnosticar demencia o trastornos del tipo demencia, aunque algunas de estas pruebas convencionales pueden apoyar también el diagnóstico de un paciente en fase prodrómica de trastorno o enfermedad neurológica. Por ejemplo, los pacientes con EA prodrómica pueden obtener una puntuación satisfactoria en una prueba de memoria, y en consecuencia no serán necesariamente pacientes con DCL, mientras que pueden obtener una puntuación positiva con las herramientas actuales de diagnóstico de prodrómicos. El diagnóstico de "paciente con demencia prodrómica" se obtiene después. Ese grupo sin DCL que reúne los requisitos del diagnóstico de un "paciente con demencia prodrómica" no ha sido nombrado por Hansson et al. publicado en

<http://neurology.thelancet.com>, el 6 febrero de 2006. El grupo sin DCL que obtuvo la misma puntuación en las pruebas propuestas no fue investigado.

[0008] Diagnosticar a un llamado paciente con DMAE o DCL supondrá de forma relativamente frecuente falsas preocupaciones de que el paciente automáticamente sufrirá de demencia. El diagnóstico positivo falso también implica costes sociales relativamente altos debido a las medidas inútiles que se toman para ayudar a estos pacientes. Por lo tanto existe una necesidad de desarrollar mejores herramientas de diagnóstico para identificar los distintos tipos de enfermedades o trastornos del cerebro que pueden ocurrir en una persona durante su envejecimiento y para identificar la prognosis, que pertenece a una fase preclínica específica. Existe también una necesidad de apoyar al único grupo de pacientes en fase prodrómica de demencia, para reducir la probabilidad de que éstos desarrollen una forma de demencia senil.

[0009] WO 2007/008586 divulga un método para reducir el nivel de péptido beta-amiloide en un individuo, comprendiendo la administración de una fuente de ácido ω -6 docosahexaenoico y ácido ω -6 docosapentaenoico. WO 2006/031683 divulga el uso de una uridina, preferiblemente en combinación con colina para mejorar una función cognitiva o neurológica. WO 2006/127620 divulga una composición comprendiendo DHA y UMP para el tratamiento de un sujeto con trastorno de memoria, problemas de aprendizaje o trastorno neurológico, tal como un paciente con Alzheimer. Wurtman et al., Brain Research 2006, 1088(1), 83- 92, divulga una combinación de colina, UMP y DHA pudiendo mejorar la cantidad de proteínas sinápticas y fosfolípidos en los cerebros de jerbo y siendo potencialmente útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. WO 03/041701 divulga una composición comprendiendo DHA, EPA, colina, metionina, vitamina B6, ácido fólico, zinc, magnesio y UMP como alternativa a las bases nitrogenadas en el tratamiento de: Parkinson, epilepsia, esquizofrenia, paranoia, depresión, trastornos del sueño, psicosis, demencia, ADHA, deficiencias de la función de la memoria, síndrome de fatiga crónica y trastornos motores.

[0010] No obstante, en ningún momento se ha sugerido en la técnica el uso de estas fracciones para el tratamiento de pacientes en fase prodrómica de demencia, que tienen lesiones específicas en el sistema neurológico, por ejemplo en el cerebro, o que experimentan patologías bioquímicas específicas.

Resumen de la invención

[0011] La invención se basa en una distinción precoz de trastornos que, en la ausencia de un tratamiento eficaz, tienen una alta probabilidad de convertirse en trastornos neurológicos tales como demencia, en particular enfermedad de Alzheimer (EA), entre otros trastornos tales como el deterioro cognitivo leve (DCL) que no tienen que llevar necesariamente a la demencia. Se ha descubierto recientemente que tales pacientes prodrómicos con trastornos neurológicos se benefician de la administración de un producto con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, nucleótidos y donantes de metilo. Esta administración reduce el desarrollo de problemas más severos que se asocian con el mal funcionamiento del cerebro, tales como la memoria y problemas cognitivos, temblor, reducción de la intensidad de sentimientos y sensaciones; y puede reducir o retrasar el índice de demencias.

Descripción de la invención

[0012] La invención pertenece a una composición comprendiendo (a) uno o más ácidos grasos ω -3, (b) uridina o citidina o sus equivalentes, y (c) un donante de metilo, para su uso en la prevención o retraso de la aparición de la demencia en una persona que presenta las características de un paciente en fase prodrómica de demencia.

[0013] Para el propósito de la invención, las personas que padecen "demencia senil" se definen como pacientes con una o más demencias. Se considera que la demencia senil o demencia incluye la enfermedad de Alzheimer (EA). Por lo tanto, la invención pertenece también a una composición comprendiendo (a) uno o más ácidos grasos ω -3, (b) uridina o citidina o sus equivalentes, y (c) un donante de metilo, para su uso en la prevención o el retraso de la aparición de Alzheimer en una persona que presenta las características de un paciente con Alzheimer prodrómica.

[0014] Sin embargo, la invención se dirige de forma independiente a pacientes en fase prodrómica de demencia y/o pacientes con Alzheimer prodrómica. Un "paciente en fase prodrómica de demencia" es una persona que no padece una demencia senil tal como se define anteriormente, pero que tiene una gran probabilidad de desarrollarla. Asimismo, un "paciente con Alzheimer prodrómica" es una persona que no padece EA, pero que tiene una gran probabilidad de desarrollar EA. Las herramientas de diagnóstico utilizadas para clasificar a los pacientes como pacientes prodrómicos se describen más abajo e incluyen un diagnóstico preciso de lesiones cerebrales y problemas bioquímicos y una cuidadosa selección de criterios.

[0015] Según la invención, los pacientes prodrómicos se definen como personas que obtienen una puntuación positiva respecto a al menos uno, preferiblemente al menos dos, más preferiblemente al menos tres de los siguientes criterios de:

- nivel superior a 350 ng de tau total por litro de líquido cefalorraquídeo (LCR);
- proporción en peso de abeta-42/ Fosfo-tau-181 inferior a 6,5 en LCR;
- presencia de atrofia del lóbulo temporal medio (LTM), existencia de pérdida de volumen del hipocampo, del

córtex entorrinal, o amígdala demostrada por una imagen por resonancia magnética (IRM) con valoraciones cualitativas mediante el uso de un marcador de puntuación visual (en referencia a una población que se caracteriza bien según criterios de edad) o volumetría cuantitativa de regiones de interés (en referencia a una población que se caracteriza bien según criterios de edad)

- presencia de atrofia del lóbulo fronto-temporal (LFT) descubierta por IRM con valoraciones cualitativas o volumetría cuantitativa;
- un nivel superior a 25 pg de F2-iso-prostano (F2-IsoP, isoprostano 8,12-iso-iPF2alpha-VI) por ml de LCR.

[0016] Más explicaciones sobre la importancia de concentraciones de T-tau, P-tau181, Abeta42 y F2-Isoprostano en LCR para el futuro desarrollo de la enfermedad de Alzheimer se pueden 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; y en 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.

[0017] En una forma de realización preferida, la identificación de pacientes prodrómicos según la invención comprende al menos los dos primeros criterios (tau total y proporción abeta-42/P-tau-181). Más preferiblemente, se aplica también uno de los otros tres criterios (atrofia LTM, atrofia LFT, F2-IsoP).

[0018] Además de o en vez de uno o más de los criterios anteriores, los siguientes puede ser usados ventajosamente:

- metabolismo de glucosa reducido en las áreas parietales temporales bilaterales del cerebro, detectable por tomografía por emisión de positrones (PET);
- metabolismo de glucosa reducido en el córtex cingulado posterior, detectable por PET;
- flujo sanguíneo dañado del cerebro que se puede medir mediante una tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), por ejemplo por aplicación del radioisótopo ^{99m}Tc-HMPAO);
- metabolismo defectuoso de la glucosa en el cerebro que se puede medir por medio de SPECT;
- anomalías histológicas de lóbulos temporal medial o inferior determinable por IRM o con la nivel de utilización de glucosa;
- anomalías histológicas o utilización de glucosa en el córtex parietal-temporal o en el córtex cingulado posterior.

[0019] Las anomalías en la condición del cerebro o en partes del mismo se pueden establecer, sea tomando como referencia la condición propia de la persona en buena salud, o, cuando esto no sea posible, tomando como referencia la condición media de un grupo representativo (reunidos por ejemplo por edad). Este último caso ocurre con más frecuencia. Al comparar la condición del paciente con la situación de referencia y la situación de promedio cuando la condición patológica se ha desarrollado completamente, el médico es capaz de reconocer una fase prodrómica. En particular, en una situación intermedia donde el paciente demuestra una desviación de x% del valor de un individuo sano en la dirección de las condiciones patológicas, según el propósito de esta invención el paciente se considera como un paciente prodrómico. El valor de x para la determinación del flujo sanguíneo y el metabolismo de la glucosa es del 20% cuando se determina bajo condiciones estandarizadas con respecto a alimentación y ejercicio.

[0020] Debe observarse que la puntuación de estos pacientes prodrómicos en pruebas relativas a la presencia de trastornos de memoria episódicos u otras pruebas adecuadas para comprobar la presencia de la enfermedad neurológica, no cumple con el criterio de diagnóstico de una enfermedad neurológica grave como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington.

LC-PUFA

[0021] El PCL utilizado comprende al menos un PCL seleccionado a partir de ácido docosahexaenoico (22:6 ω -3 DHA), ácido docosapentaenoico (22:5 ω -3 ADP) y ácido eicosapentanoico (20:5 ω -3 EPA). Preferiblemente la presente composición contiene al menos DHA, preferiblemente DHA y EPA. Más preferiblemente la composición contiene DHA y al menos un precursor de DHA seleccionado a partir de EPA y ADP, más preferiblemente la presente composición comprende DHA, ADP y EPA. Los inventores reconocen que sólo parte del DHA incorporado en el cerebro es DHA ingerido por vía oral. Una parte importante del DHA incorporado en el cerebro deriva de la conversión de ADP en DHA en el cerebro. Por otra parte, la presente composición contiene preferiblemente una cantidad significativa de EPA. El EPA se convierte en ADP (ω -3), aumentando la conversión posterior de ADP (ω -3) en DHA en el cerebro. Por lo tanto, la presente composición contiene también preferiblemente una cantidad significativa de EPA, para así estimular una mayor formación de DHA in vivo.

[0022] El PCL se provee preferiblemente en forma de 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 contiene al menos DHA en forma de triglicéridos.

[0023] El presente método comprende preferiblemente la administración de 400 - 5000 mg (DHA+EPA) al día, más preferiblemente de 500 - 3000 mg al día, aún más preferiblemente de 1000 - 2500 mg al día. La proporción de (DHA+EPA) de los ácidos grasos totales es preferiblemente del 5 - 50 % en peso, más preferiblemente de 10 - 45 % en peso, más preferiblemente de 15 - 40 % en peso. El presente método comprende preferiblemente la administración de DHA, más preferiblemente en una cantidad de 300 - 4000 mg al día, más preferiblemente de 500 - 2500 mg al día.

[0024] Una cantidad al día tal y como se describe aquí significa una cantidad en una unidad de dosis diaria provista por la composición de la invención. Tal unidad de dosis diaria puede ser una única dosis, pero también puede dividirse en dos o tres, o incluso en más raciones diarias. Si la composición, según una forma de realización preferida, se destina a una administración en forma de unidad única, las cantidades al día descritas aquí son preferiblemente las cantidades presentes en la unidad de composición (preferiblemente envasada).

[0025] La presente composición comprende preferiblemente 1-40 % en peso de DHA basado en ácidos grasos totales, preferiblemente 3-36 % en peso de DHA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente 10-30 % en peso de DHA basado en ácidos grasos totales. La presente composición comprende preferiblemente un 0,5-20 % en peso de EPA basado en ácidos grasos totales, preferiblemente un 2-10 % en peso de EPA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente un 5-10 % en peso de EPA basado en ácidos grasos totales. La proporción de pesos de DHA con respecto a la suma de EPA y ADP (ω -3) es preferiblemente superior a 1,0, más preferiblemente a 1,2-10, aún más preferiblemente a 2-8. Las proporciones y cantidades mencionadas más arriba tienen en cuenta y optimizan diferentes aspectos, incluyendo el sabor (niveles demasiado altos de PCL reducen el sabor, dando como resultado una cumplimiento reducido), el equilibrio entre el DHA y sus precursores para asegurar una eficacia óptima con respecto a una dosis máxima y la posibilidad de formulaciones de producto en forma líquida, de barra o de cápsula.

[0026] La presente composición contiene preferiblemente una cantidad muy baja de ácido araquidónico (AA; 20:4 ω -6). Se cree que el ácido araquidónico contrarresta los efectos de la presente composición. Los presentes sujetos normalmente ingieren suficientes (precursores de) AA, y una dosis diaria excesiva puede estimular respuestas inflamatorias, impidiendo las actividades diarias. Preferiblemente la proporción en peso de DHA/AA en la presente composición es de al menos 5, preferiblemente de al menos 10 y más preferiblemente de al menos 15, hasta p. ej. 100. Preferiblemente, la proporción en peso de EPA/AA es de al menos 2. El presente método comprende preferiblemente la administración de una composición que comprende menos de 5 % en peso de ácido araquidónico basado en ácidos grasos totales y más preferiblemente menos de 2,5 % en peso. La proporción de ácidos grasos ω -6/ ω -3 en el presente producto es ventajosamente inferior a 0,5, preferiblemente inferior a 0,2, hasta p. ej. 0,05 o 0,1. Con las cantidades de ácidos grasos ω -3 y ω -6 se aplica aquí a la suma de todos los ácidos grasos ω -3 o ω -6, respectivamente, teniendo al menos dos enlaces dobles y al menos 20 átomos de carbono. La proporción de ácidos grasos ω -6/ ω -3 (C 20 y superior) en el presente producto es preferiblemente inferior a 0,3, más preferiblemente inferior a 0,15, p. Ej. hasta 0,03 o 0,06. Si se incluyen los ácidos grasos C18, la proporción preferida en peso de ω -6/ ω -3 es de 0,05-1, más preferiblemente de 0,1-0,6 y aún más preferiblemente de 0,15-0,4.

[0027] La presente composición contiene preferiblemente al menos un aceite seleccionado a partir del aceite de pescado de pescado, aceite de algas y lípidos de huevos. Preferiblemente la presente composición contiene aceite de pescado comprendiendo DHA, EPA y preferiblemente ADP.

Ácidos grasos saturados y monoinsaturados

[0028] La presente composición comprende preferiblemente ácidos grasos saturados y/o monoinsaturados. La cantidad de ácidos grasos saturados es preferiblemente de 6-60 % en peso en base al total de ácidos grasos, preferiblemente de 12-40 % en peso y más preferiblemente de 20-40 % en peso en base al total de ácidos grasos. En particular la cantidad de C14:0 (ácido mirístico) + C16:0 (ácido palmítico) es preferiblemente de 5-50 % en peso, preferiblemente de 8-36, más preferiblemente de 15-30 % en peso en base al total de ácidos grasos. La cantidad total de ácidos grasos monoinsaturados, tales como el ácido oleico y el ácido palmitoleico, está comprendida preferiblemente entre 5 y 40 % en peso, más preferiblemente entre 15 y 30 % en peso. El hecho de incluir los ácidos grasos saturados y/o monoinsaturados proporciona una fuente de energía que permite ayudar a los sujetos prodrómicos en sus actividades.

Fosfolípidos

[0029] Preferiblemente, la presente composición contiene preferiblemente fosfolípidos, preferiblemente de 0,1-50 % en peso de fosfolípidos en base al peso total de lípidos, más preferiblemente de 0,5-20 % en peso, más preferiblemente entre 1 y 5 % en peso en base al peso total de lípidos. La cantidad total de lípidos está comprendida preferiblemente entre 10 y 30 % en peso para una sustancia seca, y/o entre 2 y 6 g de lípidos por 100 ml para una composición líquida. La inclusión de fosfolípidos mejora de manera beneficiosa la función de la membrana, permitiendo así un mejor funcionamiento de las distintas partes del cerebro que pueden estar afectadas en los sujetos prodrómicos. Además, los fosfolípidos mejoran la estabilidad del presente producto. Los fosfolípidos,

además, permiten la fabricación de productos apetecibles. Además, los fosfolípidos son una fuente de colina y previenen el descenso de los niveles de colina en el plasma después del ejercicio. La colina es necesaria para la formación de acetilcolina, un neurotransmisor implicado en el aprendizaje y la memoria y en la activación de los músculos. Estas ventajas se consiguen ya en niveles relativamente bajos de fosfolípidos.

Nucleótidos

[0030] Preferiblemente la presente composición contiene nucleósidos y sus equivalentes. Los equivalentes incluyen nucleótidos, bases nitrogenadas, nucleósidos y formas fosforiladas y/o aciladas. Todos estos equivalentes son capaces de aumentar los niveles endógenos de las formas activas de nucleósidos en el cuerpo, en tejidos tales como la sangre, el hígado y el cerebro. Entre los ingredientes útiles, se incluyen extractos de material vegetal, animal, bacteriano, algal o de levadura, así como compuestos sintéticos.

[0031] La presente composición comprende uridina o citidina o equivalentes de las mismas. Preferiblemente al menos una uridina o un equivalente de ésta seleccionado en el grupo que consiste en uridina (es decir ribosil uracilo), desoxiuridina (deoxirribosil uracilo), fosfatos de uridina (UMP, dUMP, UDP, UTP), base nitrogenada uracilo y derivados acilados de uridina. Preferiblemente la presente composición comprende un fosfato de uridina seleccionado a partir de uridina monofosfato (UMP), difosfato de uridina (UDP) y trifosfato de uridina (UTP). Más preferiblemente la presente composición comprende UMP, ya que el UMP es más eficaz cuando es absorbido por el cuerpo. Por lo tanto, la inclusión de UMP en el presente producto permite obtener una gran eficacia con una dosis mínima y/o la administración de un volumen bajo al sujeto. Preferiblemente, al menos un 50 % en peso de la uridina en la presente composición está provisto por el UMP, más preferiblemente al menos un 75 % en peso y aún más preferiblemente al menos 95 % en peso. El presente método comprende preferiblemente la administración de uridina (la cantidad acumulada de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo y derivados de uridina acilados) en una cantidad de 0,08-3 g al día, preferiblemente de 0,1-2 g al día, más preferiblemente de 0,2-1 g al día.

[0032] El presente método comprende preferiblemente la administración de una composición que comprende uridina en una cantidad de 0,08-3 g de UMP por 100 ml de producto líquido, preferiblemente 0,1-2 g de UMP por 100 ml de producto líquido, más preferiblemente 0,2-1 g por 100 ml de producto líquido. Preferiblemente, se administra al día 1-37,5 mg de UMP por kilogramo de masa corporal. Las dosis requeridas de los equivalentes en base al peso se pueden calcular a partir de la dosis de UMP, tomando cantidades equimolares, usando el peso molecular del equivalente y del UMP, siendo éste último de 324 Dalton. La cantidad de nucleótidos o nucleósidos y de sus derivados es preferiblemente de 3-115 μ mol, preferiblemente de 5-35 μ mol al día por kg de masa corporal, o de 0,25 a 9 mmol, preferiblemente de 0,3-6, aún más preferiblemente de 0,45-2,8 mmol al día. Los derivados de uridina como el UDP, que se forma fácilmente a partir de UMP dietético, parecen ser importantes para el transporte de glicoproteínas y glicolípidos en la célula y la disponibilidad de la misma en el citosol y la membrana plasmática.

[0033] Preferiblemente la proporción en peso de uridina respecto a la citidina es superior a 1,0, más preferiblemente de al menos 2,0, aún más preferiblemente superior a 5,0. El término uridina empleado en este caso, hace referencia a la uridina y/o los equivalentes de la misma como se ha explicado anteriormente. El término citidina empleado en este caso, se refiere a la citidina y/o al equivalente de la misma. Aunque la citidina sea un precursor de la uridina, que atraviesa la barrera hematoencefálica, es más eficiente y eficaz para incluir uridina en la presente composición.

[0034] En otra forma de realización preferida, la presente composición no contiene preferiblemente cantidades altas de otros nucleótidos. Por lo tanto, preferiblemente la proporción en peso de adenosina/uridina en la presente composición es inferior a 0,1, más preferiblemente inferior a 0,01, aún más preferiblemente a 0. Preferiblemente la proporción en peso de guanosina/uridina en la presente composición es inferior a 0,1, más preferiblemente inferior a 0,01, aún más preferiblemente a 0. Preferiblemente, la proporción en peso de inosina respecto a la uridina en la presente composición es inferior a 0,1, más preferiblemente inferior a 0,01, aún más preferiblemente a 0.

Combinación de uridina y PCL

[0035] Los inventores descubrieron que los equivalentes de nucleótidos tales y como se han definido y en particular las fuentes de uridina tales y como se han definido, son importantes para apoyar y/o mejorar el efecto de las fracciones lípidas tales como definidas anteriormente en las actividades diarias. La presente combinación, particularmente de (i) uridina y (ii) DHA y/o de EPA es sorprendentemente eficaz. Esto se puede observar a nivel bioquímico con una mejora del metabolismo de la ceramida en membranas y en particular con un aumento de glicolípidos a expensas de la presencia de ceramidas simples.

Donantes de metilo

[0036] La presente composición contiene un donante de metilo. Los donantes de metilo son aquellos compuestos de uso alimentario que son capaces de proporcionar un grupo metilo, metileno o formilo cuando se administran in vivo a un ser humano. El donante de metilo incluido en la presente composición se selecciona preferiblemente a partir de serina, metionina, colina, betaina, dimetilglicina y sarcosina y derivados de las mismas. Los donantes de metilo se pueden incluir en la fórmula como compuestos puros en sí, como sus sales y como compuestos, donde el donante

de metilo está enlazado covalentemente a los aminoácidos, y que tienen un peso molecular inferior a 600 Dalton.

[0037] Preferiblemente, la presente composición contiene colina y/o fosfatidilcolina. El presente método comprende preferiblemente la administración de más de 50 mg de colina al día, preferiblemente de 80-2000 mg de colina al día, más preferiblemente de 120-1000 mg de colina al día, aún más preferiblemente de 150-600 mg de colina al día. La presente composición comprende preferiblemente de 50 mg a 3 gramos de colina por 100 ml de la fórmula líquida, preferiblemente de 200 mg - 1000 mg colina/100ml. La dosis de los otros donantes de metilo se puede calcular tomando cantidades equimolares tales como las definidas para la colina y corrigiendo el peso molecular de ese donante de metilo.

[0038] El suministro de colina con la dieta aumenta la colina en el plasma e impide así la rotura de la membrana. El uso de los donantes de metilo seleccionados aumentará el número de pacientes que responden a la terapia. Los ancianos especialmente, y en particular los ancianos más débiles son quienes se benefician de la inclusión de los donantes de metilo seleccionados.

Minerales y oligoelementos

[0039] La presente composición puede ser mejorada mediante la inclusión de uno o más minerales. Preferiblemente la presente composición comprende al menos un mineral seleccionado a partir de zinc, magnesio, cobre, manganeso y molibdeno. Preferiblemente, la presente composición comprende manganeso y molibdeno.

Manganeso

[0040] La inclusión de manganeso en una dieta es importante para mejorar la función de la membrana de las células, en particular la función de la membrana de las células nerviosas. Especialmente aquellas personas desnutridas o que tienen un trastorno hereditario o metabólico que implica una capacidad metabólica disminuida para producir esfingomielina y/o compuestos relacionados como sulfátidos y ceramidas glicosiladas, se benefician de la inclusión de la fracción mineral. La cantidad de manganeso administrada al día es preferiblemente superior a 0,1 mg, más preferiblemente de 0,1-1 mg. Preferiblemente el presente método comprende la administración de una composición (líquida) comprendiendo 0,05 a 2 mg de manganeso por 100 ml, preferiblemente 0,1-1 mg de manganeso por 100 ml.

Molibdeno

[0041] El molibdeno adicional se prefiere ampliamente ya que permite un funcionamiento apropiado de los cofactores, lo que resulta importante para crear una composición apropiada de las membranas, p. ej. su contenido en sulfátidos, y en particular para asegurar un funcionamiento apropiado de las células nerviosas. Además, la inclusión de una cantidad apropiada de molibdeno retrasa el envejecimiento del cerebro en parte en las personas mayores durante el envejecimiento. El presente método comprende preferiblemente la administración de una composición comprendiendo 0,1 - 100 microgramos de molibdeno por 100 ml, preferiblemente 1-50 microgramos de molibdeno por 100 ml.

Zinc

[0042] También se prefiere incluir en el producto una cantidad adicional de zinc comprendiendo lípidos o una fracción de nucleótidos tal y como se ha descrito anteriormente, para estabilizar las proteínas en el cerebro y prevenir la aglomeración de las mismas, lo cual podría impedir actividades de la vida cotidiana. El presente método comprende preferiblemente la administración de una composición comprendiendo 0,05 mg a 25 mg de zinc por 100 ml, preferiblemente 0,1 a 10 mg de zinc por 100 ml.

Vitaminas

[0043] La composición puede contener ventajosamente vitaminas, tales como la vitamina C, vitamina E y vitaminas del grupo B. Ventajosamente, se incluye vitamina B12 y folato porque unos niveles bajos de B12/folato en plasma son un factor de riesgo para el desarrollo de la EA.

[0044] La presente composición comprende preferiblemente 50-1000 µg de ácido fólico, más preferiblemente 150-750 µg, aún más preferiblemente 200-500 µg de ácido fólico, por 100 g de producto líquido. El presente método comprende preferiblemente la administración de 50-1000 µg de ácido fólico al día, más preferiblemente 150-750 µg, aún más preferiblemente 200-500 µg de ácido fólico al día. La presente composición comprende preferiblemente 0,5-15 µg de vitamina B12, más preferiblemente 1-10 µg, aún más preferiblemente 1,5-5 µg de vitamina B12, por 100 g de producto líquido. El presente método comprende preferiblemente la administración de 0,5-15 µg de vitamina B12 al día, más preferiblemente 1-10 µg, aún más preferiblemente 1,5-5 µg de vitamina B12 al día.

Producto

[0045] La presente composición es preferiblemente un producto líquido, sólido o semi-líquido listo para el uso. También puede tener una forma concentrada adecuada para la disolución o la dilución, o adecuada con el fin de enriquecer un segundo producto. La preparación puede ser una bebida, emulsión, dispersión, píldora o cápsula, una barra, polvo, granulado o no, un pudín, un salsa, un gel, un helado, una sopa, una galleta, una piruleta, un dulce u otra forma conocida en la técnica. La presente composición preferiblemente se administra por vía enteral, más preferiblemente por vía oral. De forma aún más preferida, la presente composición se administra por medio de una pajita. El producto se usa preferiblemente como un suplemento, con un peso en seco de una unidad de dosis diaria preferiblemente entre 10 y 50, más preferiblemente entre 15 y 35 g. Cuando es un líquido listo para usar, la cantidad de líquido diaria se encuentra preferiblemente entre 75 y 200 ml al día o por unidad, aún más preferiblemente entre 90 y 150 ml/día.

[0046] Los sujetos que pueden beneficiar del método y composición de la invención (p. ej. pacientes con enfermedad de Alzheimer prodrómica, pacientes en fase prodrómica de demencia y personas mayores, en particular personas mayores de 65 años) experimentan frecuentemente problemas con la comida. Sus capacidades sensoriales y/o el control de los músculos pueden llegar a verse afectados, al igual que en algunos casos su ambición por aplicar hábitos de comida adecuados. La deglución y/o masticación puede ser problemática. Por lo tanto, la presente composición se presenta preferiblemente en forma de bebida que puede ser ingerida por medio de una pajita.

[0047] La composición para su uso según la invención tiene preferiblemente una viscosidad baja, preferiblemente una viscosidad entre 1 y 2000 mPa·s medida a una velocidad de cizallamiento de 100 seg.⁻¹ a 20 °C. Más preferiblemente, la presente composición se provee preferiblemente en forma de bebida que se puede ingerir por medio de una pajita, lo cual hace que el producto sea más fácil de ingerir y mejora su cumplimiento. En una forma de realización preferida, la presente composición tiene una viscosidad de 1-80 mPa·s a una velocidad de cizallamiento de 100 por seg. a 20 °C, más preferiblemente de 1-40 mPa·s a una velocidad de cizallamiento de 100 por seg. a 20°C. Para ser aceptado de forma óptima por el paciente, la presente composición preferiblemente tiene una osmolalidad de 300 a 800 mOsm/kg.

[0048] Además, muchos de los sujetos (pacientes con enfermedad de Alzheimer prodrómica, pacientes con demencia prodrómica y personas mayores, en particular personas mayores de 65 años) experimentan una pérdida general de apetito y/o sufren desnutrición. Por lo tanto es ventajoso incluir otros nutrientes en la presente composición. No obstante, la densidad de energía del producto preferiblemente no es tan alta como para interferir en los hábitos normales de las comidas. Cuando está en forma líquida, el presente producto contiene preferiblemente entre 0,2 y 3 kcal/ml, más preferiblemente entre 0,5 y 2; entre 0,7 y 1,5 kcal/ml.

[0049] Ventajosamente, la presente composición contiene carbohidratos digeribles. Los carbohidratos digeribles influyen positivamente en las capacidades operativas del sujeto y además tienen un efecto ventajoso sobre los efectos de la presente composición que contiene PCL y/o uridina. La presente composición contiene preferiblemente entre 1 y 50 gramos de carbohidratos digeribles por 100 ml de producto líquido, más preferiblemente entre 5 y 30 gramos por 100 ml, más preferiblemente 10 a 30 gramos de carbohidratos/100 ml. La cantidad total de carbohidratos digeribles se encuentra preferiblemente entre 25 y 80 % en peso de sustancia seca, preferiblemente entre 40-80 % en peso basado en la sustancia seca.

[0050] La presente composición puede comprender también proteína, preferiblemente 0,5-10 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente 1-6 gramos de proteína por 100 ml, aún más preferiblemente 2-6 gramos de proteína/100 ml. Preferiblemente la presente composición contiene al menos 80 % en peso de proteína derivada de la leche (p. Ej. suero de leche y/o caseína) en base a la proteína total. Las proteínas permiten la fabricación de productos sabrosos, especialmente para ancianos débiles.

[0051] Adecuadamente, el presente producto tiene una cantidad acumulativa de uridina y lípidos y donantes de metilo (colina) de al menos 20, preferiblemente de 40 a 90, más preferiblemente de 45 a 80 % en peso de la masa seca total del producto. Tales productos son especialmente útiles, ya que el producto no interfiere en los patrones de comida del sujeto. Además, estos productos también pueden permitir un refuerzo adecuado para segundos platos o segundas comidas. Formas adecuadas de tales productos son polvos y un gel.

[0052] Las personas que sufren de neuropatías o problemas neurológicos experimentan frecuentemente problemas de alimentación. Sus capacidades sensoriales y/o el control de los músculos se ven afectadas, al igual que en algunos casos su ambición por aplicar hábitos de comida adecuados. Parte de estos pacientes puede experimentar una pérdida general de apetito y una parte relativamente grande de este grupo de pacientes sufrirá desnutrición. Preferiblemente, el producto tiene para las personas desnutridas una densidad de energía de 1,6-4,5 kcal por g de producto.

EjemplosEjemplo 1:

Cápsula para un paciente diagnosticado como paciente en fase prodrómica de demencia

[0053] El recubrimiento es de un material polimérico lentamente soluble que rodea una fase líquida, donde el líquido es de 1,1 g y comprende:

0,8 g de una mezcla lípida de aceite vegetal y de aceite marino dando como resultado el siguiente perfil de ácido graso:

Ácidos grasos saturados 34 g
 Ácido oleico 15 g
 Ácido eicosapentanoico 7 g
 Ácido docosahexaenoico 27 g
 Ácido linoleico 2,6 g
 Ácido alfa-linolénico 0,6 g
 Otros ácidos grasos hasta 100 g de ácidos grasos

200 mg de uridina monofosfato

50 mg de colina

50 mg de otros componentes (incluyendo ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, minerales y oligoelementos).

Ejemplo 2:

Gel para refuerzo de un segundo plato

[0054] El gel contiene una fracción lípida, una fracción de nucleótidos, un donante de metilo y una fracción mineral en una cantidad de

por 10 g:

- 100 mg de DHA
 - 100 mg de UMP
 - 50 mg de colina
 - 40 µg de ácido fólico
 - 50 mg de aspartato de magnesio.

[0055] El gel se puede añadir a una sopa o a una salsa de carne para enriquecer un plato caliente. La ayuda a las actividades cotidianas de la vida de un anciano susceptible de desarrollar una demencia se puede determinar midiendo la facilidad de aplicación de estas actividades después de administrar el producto por un periodo de al menos 2 semanas preferiblemente.

Ejemplo 3: Suplemento con embalaje

[0056] Composición envasada comprendiendo 125 ml:

Energía 125 Kcal; Proteínas 3,9 g; Carbohidratos 16,5 g; Grasas 4,9 g.

[0057] Las grasas incluyen 1,5 g de DHA + EPA, y 106 mg de fosfolípidos (lecitina de soja); Colina 400 mg; UMP (uridina monofosfato) 625 mg; Vitamina E 40 mg α-TE; Vitamina C 80 mg; Selenio 60 µg; Vitamina B12 3 µg; Vitamina B6 1 mg; Ácido fólico 400 µg.

[0058] Los minerales y oligoelementos: Sodio 125 mg; Potasio 187,5 mg; Cloruro 156,3 mg; Calcio 100 mg; Fósforo 87,5 mg; Magnesio 25 mg; Hierro 2 mg; Zinc 1,5 mg; Cobre 225 µg; Manganeso 0,41 mg; Molibdeno 12,5 µg; Cromo 8,4 µg; Yodo 16,3 µg. Vitaminas: Vit. A 200 µg-RE; Vit. D3 0,9 µg; Vit. K 6,6 µg; Tiamina (B1) 0,19 mg; Riboflavina (B2) 0,2 mg; Niacina (B3) 2,25 mg-NE; Ácido pantoténico (B5) 0,66 mg; Biotina 5 µg.

[0059] El paquete indica que la composición mejora las actividades de la vida cotidiana. La composición es adecuada para su administración a pacientes en fase prodrómica de demencia, pacientes con Alzheimer prodrómica y ancianos como los que se han determinado mediante el uso de las pruebas descritas anteriormente. La dosis recomendada es de uno, dos o tres paquetes al día.

Experimento 4: Cambios en la dieta inducidos por neurodegeneración en un modelo de enfermedad de Alzheimer prodrómica

[0060] Una hembra joven de ratón transgénico APP/PS1 y sus controles de tipo salvaje de misma camada fueron alimentados con una Dieta A (comida controlada) o Dieta C con aditivos como se indica en la tabla 1. Tres meses

después del inicio de la intervención dietética, los ratones fueron sacrificados y se extrajeron los cerebros. En esa fase los ratones tenían sólo seis meses de edad y no mostraban ningún signo o trastornos de conducta o bien deficiencias cognitivas. Las primeras deficiencias de la memoria aparecen en estos ratones sólo con un edad de diez meses [Oksman et al. Neurobiology of Disease 23 (2006) 563-572]. Una coloración plata de amino cúprico se utilizó para visualizar procesos neurodegenerativos en secciones del cerebro. El análisis de imagen y la estereología se usaron para la cuantificación de la neurodegeneración en el neocórtex.

Tabla 1: revisión de las cantidades de nutrientes específicos que se agregaron a la comida de un roedor normal para crear la Dieta C. La dieta A representa la comida de un roedor normal. Las dietas se hicieron isocalóricas.

Aditivos (g/100 g de dieta)	Dieta A	Dieta C
DHA	-	0,757
EPA	-	0,189
UMP	-	1,000
colina	-	0,313
lecitina	-	0,412
vitamina E	-	0,157
vitamina C	-	0,160
selenio	-	0,0001110
folato	-	0,0007000
vitamina B6	-	0,0027000
vitamina B12	-	0,0000011

[0061] La dieta C indujo una reducción significativa de la neurodegeneración del neocórtex de tanto los ratones transgénicos APP/PS1 jóvenes y de sus compañeros salvajes de misma camada. Los datos se presentan en la figura 1. Los presentes datos indican que esta intervención dietética se puede utilizar para reducir los procesos neurodegenerativos que preceden el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, la neurodegeneración se redujo en los ratones transgénicos APP/PS1 jóvenes antes de la aparición de cambios cognitivos o de conducta, al igual que en los ratones de control de tipo salvaje, subrayando así la relevancia de esta intervención dietética en las fases prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer.

REIVINDICACIONES

1. Composición comprendiendo (a) uno o más ácidos grasos omega 3 seleccionados a partir de DHA, ADP y EPA, (b) uridina o citidina o sus equivalentes, y (c) un donante de metilo, para el uso en el tratamiento de un trastorno neurológico prodrómico.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de problemas de memoria y cognitivos, temblor, disminución de la intensidad de sentimientos y sensaciones en pacientes prodrómicos de trastornos neurológicos.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de demencia prodrómica y/o enfermedad de Alzheimer prodrómica.
4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en la prevención o retraso de la aparición de demencia o enfermedad de Alzheimer.
5. Composición según la reivindicación 1 para su uso en pacientes prodrómicos de trastornos neurológicos, con al menos una de las siguientes características:
 - nivel superior a 350 ng de tau total por litro de líquido cefalorraquídeo (LCR);
 - proporción en peso de abeta-42/ Fosfo-tau-181 inferior a 6,5 en el LCR;
 - presencia de una atrofia en el lóbulo temporal medio (LTM), existencia de pérdida de volumen del hipocampo, del córtex entorrinal o de la amígdala determinada por las imágenes por resonancia magnética (IRM);
 - presencia de una atrofia del lóbulo frontotemporal (FTL) demostrada por IRM con valoraciones cualitativas o una volumetría cuantitativa;
 - nivel superior a 25 pg de F2-iso-prostano (F2-IsoP, isoprostano 8,12-iso-iPF2alfa-VI) por ml de LCR;
 - metabolismo de la glucosa reducido en las áreas parietal-temporal bilaterales del cerebro, detectable por tomografía por emisión de positrones (PET);
 - metabolismo de la glucosa reducido en el córtex cingulado posterior, detectable por PET;
 - flujo sanguíneo perturbado en el cerebro que se puede medir mediante una tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), aplicando por ejemplo el radioisótopo 99mTc-HMPAO);
 - metabolismo de la glucosa perturbado en el cerebro que se puede medir por SPECT;
 - anomalías histológicas de los lóbulos temporales medios o inferiores, que se pueden determinar por IRM o en la tasa de utilización de la glucosa;
 - anomalías histológicas o de uso de la glucosa en el córtex parietal-temporal o en el córtex cingulado posterior.
6. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende uridina o citidina.
7. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende uridina seleccionada a partir del grupo de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo y derivados de uridina acilada.
8. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la uridina, calculada como la cantidad acumulativa de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo y derivados de uridina acilada, es administrada en una cantidad de 0,08 - 3g por día.
9. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la uridina es administrada en una cantidad de 0,08 - 3 g UMP por 100 ml de producto líquido.
10. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición contiene colina y/o fosfatidilcolina.
11. Composición para su uso según la reivindicación 10, donde se administran más de 50 mg de colina por día.
12. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo la administración de 400 - 5000 mg de la suma de DHA y EPA por día.
13. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición contiene 300 - 3600 mg DHA por unidad de dosis diaria.
14. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el índice de peso entre DHA y ácido araquidónico es al menos 5,0.
15. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición contiene además una o más vitaminas B.

16. Composición para su uso según la reivindicación 15, donde la composición comprende vitamina B12 y/o ácido fólico.

