(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 720 660**

(51) Int. CI.:

A61P 25/00	(2006.01)	***A61K 31/683***	(2006.01)
A61K 31/202	(2006.01)	***A61K 31/685***	(2006.01)
A61K 31/7072	(2006.01)	***A61K 33/04***	(2006.01)
A61K 31/7068	(2006.01)	***A61K 45/06***	(2006.01)
A61K 31/4415	(2006.01)	***A61K 31/706***	(2006.01)
A61K 31/14	(2006.01)	***A61K 31/7064***	(2006.01)
A61K 31/375	(2006.01)	***A23L 5/00***	(2006.01)
A61K 31/355	(2006.01)	***A23L 33/12***	(2006.01)
A61K 31/714	(2006.01)	***A23L 33/13***	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2012 PCT/NL2012/050751**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13066165**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2012 E 12783360 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2019 EP 2773338**

(54) Título: **Mejora del reconocimiento**

(30) Prioridad:

31.10.2011 WO PCT/NL2011/050737

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

GROENENDIJK, MARTINE y
BONGERS, ANKE

(74) Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

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

Mejora del reconocimiento

Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a una composición para usar en el tratamiento o la prevención de la disfunción del reconocimiento, preferiblemente en un paciente de Alzheimer (prodrómico), en particular en un paciente de Alzheimer (prodrómico) no pretratado, más particularmente en un sujeto con un miniexamen cognoscitivo (MMSE) de 20-30.

Antecedentes de la invención

[0002] El deterioro de la memoria es una deficiencia grave que sufren muchas personas, en particular aquellas que sufren de enfermedad de Alzheimer y/o las personas mayores. Tales deterioros a menudo tienen consecuencias graves, como una menor calidad de vida, dificultades para realizar las actividades de la vida diaria, problemas de conducta, que conllevan potencialmente una hospitalización o institucionalización. Se han sugerido varios tratamientos para la mejora de la función de memoria en los sujetos. Sin embargo, muy pocos han demostrado ser eficaces. Asimismo, también se ha sugerido la administración de varios componentes nutricionales.

[0003] La patente WO 2009/002166A1 describe una composición que comprende (a) uridina o fosfato de uridina; y (b) DHA y/o EPA para mejorar la función de memoria diferida en un sujeto con un MMSE de 24-26.

[0004] La patente WO 2009/082203A1 describe una composición líquida para prevenir y/o tratar el deterioro de la memoria y/o la disfunción cognitiva, de Alzheimer, de Parkinson y/o la demencia, donde la composición comprende (i) al menos 50 mg de nucleósido y/o nucleótido por 100 ml; (ii) entre 0,2 y 10 gramos de proteína por 100 ml; y (iii) entre 0,05 y 3 % en peso de espesante, según el peso total de la composición, donde dicho espesante se selecciona del grupo que consiste en celulosa, goma xantana, goma gellan, alginato, goma guar, goma garrofín, goma karaya, goma tragacanto, carragenano, y sus mezclas derivadas. La patente WO 2009/082203A1 describe también una composición nutricional que comprende un nucleótido y un espesante caracterizada por el hecho de que el nucleótido proporciona más del 30 % en peso de la cantidad de fósforo presente en la composición total, y la composición comprende de 30 a 80 mg de fósforo por 100 kcal.

Resumen de la invención

[0005] La presente invención se refiere a una composición que comprende:

a. uno o más ácidos grasos omega 3 seleccionados del grupo que consiste en ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), y ácido docosapentaenoico (DPA); y
b. una fuente de uridina seleccionada entre uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo, uridina acilada, y citidina;

para usar en el tratamiento o la prevención de la función de reconocimiento deteriorada en un sujeto.

[0006] Preferiblemente, la composición comprende EPA y/o DHA, y una fuente de uridina seleccionada entre uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo, uridina acilada y citidina.

[0007] Más preferiblemente, la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, al menos 500 mg de DHA, preferiblemente al menos 600 mg de DHA, y al menos 50 mg de uridina, preferiblemente al menos 100 mg de uridina. Aún más preferiblemente, la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, al menos 500 mg de DHA, preferiblemente al menos 600 mg de DHA, y al menos 50 mg de UMP, preferiblemente al menos 100 mg de UMP.

[0008] Preferiblemente, la composición comprende además colina, sales o ésteres de la misma. En particular, la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, 200-600 mg de colina, más preferiblemente 300-400 mg de colina.

[0009] Preferiblemente, la composición comprende además fosfolípidos.

[0010] Preferiblemente, la composición comprende además vitamina E; en particular en forma de alfa tocoferol.

[0011] Preferiblemente, la composición comprende además selenio.

[0012] Preferiblemente, la composición comprende además ácido fólico.

[0013] Preferiblemente, la composición comprende además vitamina B12.

[0014] Preferiblemente, la composición comprende además vitamina B6.

[0015] Se prefiere particularmente, además de los ácidos grasos omega 3 y la fuente de uridina, que la composición comprenda adicionalmente uno o más de los componentes/ingredientes seleccionados del grupo que consiste en fosfolípidos, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico. Preferiblemente, la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición: 50-1000 mg de fosfolípidos, 0,5-3 mg de vitamina B6, 50-500 µg de ácido fólico, y 1-30 µg de vitamina B12. Preferiblemente, la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, 20-60 mg de vitamina E, preferiblemente en forma de alfa tocoferol y 60-100 mg de vitamina C.

[0016] Según una forma de realización preferida, la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición:

100-500 mg, preferiblemente 200-400 mg de EPA,
1000-1500 mg, preferiblemente 1100-1300 mg de DHA,
50-600 mg, preferiblemente 60-200 mg de fosfolípidos,
200-600 mg, preferiblemente 300-500 mg de colina,
400-800 mg, preferiblemente 500-700 mg de UMP (monofosfato de uridina),
20-60 mg, preferiblemente 30-50 mg de vitamina E (alfa-TE),
60-100 mg, preferiblemente 70-90 mg de vitamina C,
40-80 µg, preferiblemente 50-70 µg de selenio,
1-5 µg, preferiblemente 2-4 µg de vitamina B12,
0,5-3 mg, preferiblemente 0,5-2 mg de vitamina B6, y
200-600 µg preferiblemente 300-500 µg de ácido fólico.

[0017] Preferiblemente, la composición tiene, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, un contenido energético de 50-130 kcal, un contenido de proteína de 1-10 g, un contenido lipídico de lípidos de 1-5 g y un contenido de carbohidratos digeribles de 4-20 g.

[0018] Preferiblemente, el sujeto tiene uno o más síntomas de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, deterioro de memoria asociado a la edad, esclerosis múltiple, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica o demencia con cuerpos de Lewy. Más preferiblemente, el sujeto es un paciente de demencia (prodrómica) y/o un paciente de Alzheimer(prodrómico). Aún más preferiblemente, el sujeto es un paciente de demencia y/o un paciente de Alzheimer. E incluso más preferiblemente, el sujeto es un paciente de Alzheimer (es decir, tiene/padece enfermedad de Alzheimer).

[0019] Preferiblemente, el sujeto tiene una puntuación en el miniexamen cognoscitivo (MMSE) de 20-30, en particular de 20-26, más particularmente de 24-26.

[0020] Preferiblemente, el sujeto no ha sido pretratado.

[0021] Preferiblemente, la composición se administra enteralmente al paciente al menos una vez al día durante un periodo de al menos 12 semanas, preferiblemente al menos 13 semanas, más preferiblemente al menos 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 semanas.

[0022] Preferiblemente, dicho sujeto no ha sido pretratado.

[0023] Preferiblemente, el sujeto tiene una puntuación en el miniexamen cognoscitivo (MMSE) de 20 o superior, en particular de 20-26, más particularmente de 24-26.

[0024] En particular, el sujeto padece o tiene uno o más síntomas de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, deterioro de memoria asociado a la edad, esclerosis múltiple, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica o demencia con cuerpos de Lewy.

[0025] Los presentes inventores descubrieron sorprendentemente, mediante estudio clínico, que la administración de una composición que contiene (a) ácido docosahexaenoico (DHA) y/o ácido eicosapentaenoico (EPA) y/o ácido docosapentaenoico (DPA); y (b) uridina y/o fosfato de uridina, mostró una mejora significativa de la función de reconocimiento en un paciente con Alzheimer, con un MMSE de 20 o superior (es decir de 20-30). La adhesión al tratamiento y al tolerancia fueron muy altas y los efectos secundarios relativamente bajos. Fue particularmente sorprendente el hecho de que los presentes datos clínicos mostraron una mejora real en la función de memoria de reconocimiento, en lugar de una simple reducción en la tasa de

decadencia en la función de memoria de reconocimiento. Los resultados del estudio clínico se resumen en la sección de ejemplos.

FIGURAS

[0026]

La Figura 1 representa el efecto de una composición según la invención en la memoria. La "Media en bruto: Activo", que muestra un cambio con respecto a la puntuación z del campo de memoria de referencia de 0,18 después de 24 semanas, en comparación con la "Media en bruto: Control", con un cambio con respecto a la puntuación z del campo de memoria de referencia de aproximadamente 0,09 después de 24 semanas, atestigua el efecto de mejora en la memoria (p=0,032).

La figura 2 representa el efecto de una composición según la invención en el reconocimiento. El "Cambio en la media en bruto con respecto a la referencia: Activo", que muestra un cambio en el reconocimiento de RAVLT de aproximadamente 0,9 después de 24 semanas, en comparación con el "Cambio en la media en bruto con respecto a la referencia: Control", con un cambio negativo de aproximadamente -0,2 después de 24 semanas, atestigua un efecto de mejora muy significativo en el reconocimiento (p=0,010).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0027] La invención se refiere a una composición que comprende:

ácido docosahexaenoico (DHA), y/o ácido eicosapentaenoico (EPA), y/o ácido docosapentaenoico (DPA); y una fuente de uridina, seleccionada entre uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo, uridina acilada, y citidina;
para el tratamiento o la prevención del deterioro de la función de reconocimiento en un sujeto.

Sujetos

[0028] Preferiblemente, en la presente invención, los sujetos son sujetos no pretratados. Concretamente, no se ha administrado a los sujetos ningún fármaco para la mejora de la memoria y/o para la enfermedad de Alzheimer antes de la administración de una composición según la presente invención.
Preferiblemente, el término "no pretratado" tal y como se usa en la presente invención se refiere a sujetos que no ingieren uno o más inhibidores de colinesterasa, antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) y ginkgo biloba.
Como una forma de realización preferida, por ejemplo en el estudio clínico presentado aquí, se observó que la composición según la invención es muy eficaz en sujetos no pretratados que no consumen suplementos con ácido graso omega-3; pescado azul más de dos veces a la semana; más del 200 % de IDR (ingesta diaria recomendada) de vitaminas B, C y/o E; suplementos/productos dietéticos medicinales de alto valor energético y alto contenido proteico; otros productos de investigación; donepezilo; rivastigmina; galantamina; y/o memantina.

[0029] El sujeto es preferiblemente un humano, preferiblemente un humano mayor, preferiblemente de al menos 50 años.

[0030] Preferiblemente, en la presente invención, los sujetos tienen una puntuación en el miniexamen cognoscitivo (MMSE) de 20-30, más preferiblemente de 20-26, aún más preferiblemente de 24, 25 o 26.
El miniexamen cognoscitivo (MMSE) es un breve cuestionario tipo test de 30 puntos que se utiliza para valorar la cognición. En el intervalo de tiempo de aproximadamente 10 minutos, muestra varias funciones entre las que se incluyen la memoria y la orientación. La prueba MMSE incluye preguntas simples y problemas en varias áreas: el tiempo y lugar de la prueba, listas de repetición de palabras, uso y comprensión del lenguaje, y habilidades motrices básicas.
Una puntuación de 27 o más (sobre 30) se interpreta en general como eficazmente normal, pero no permite concluir que el sujeto no sufre de (o tiene uno o más síntomas de) enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado a la edad, esclerosis múltiple, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica o demencia con cuerpos de Lewy.
Una puntuación de 20-26 indica demencia leve/temprana; 10-19 demencia moderada, y por debajo de 10 demencia grave.
El MMSE es una prueba estandarizada. Los derechos de autor impiden que los inventores incluyan una copia del cuestionario en la especificación, pero se encuentra fácilmente accesible en internet y disponible a través del titular de los derechos de autor, Psychological Assessment Resources (PAR). Fue presentado por primera vez por Folstein et al. (Psych Res 12:189, 1975), y es ampliamente usado con pequeñas modificaciones para valorar la cognición.

[0031] Preferiblemente, los sujetos tal y como se tratan en la presente invención tienen una puntuación en el miniexamen cognoscitivo de 20-30, preferiblemente de 20-26, aún más preferiblemente de 24, 25 o 26.

[0032] Preferiblemente, los sujetos tienen una puntuación en el MMSE de entre 20 y 30, preferiblemente de 20-26, aún más preferiblemente de 24, 25 o 26 y no reciben/toman medicación para el deterioro de la memoria y/o para la enfermedad de Alzheimer, y todavía más preferiblemente son sujetos no pretratados. El tratamiento de este subgrupo es de particular interés ya que en estos sujetos el equilibrio entre los efectos secundarios y los beneficios de la intervención farmacéutica sigue siendo negativo. Es deseable proporcionar terapia nutricional a estos sujetos debido a la relativa ausencia de efectos secundarios negativos. Para estos sujetos no pretratados, es particularmente importante desarrollar una terapia que retrase el momento en el que se deben administrar medicamentos farmacéuticos con efectos secundarios negativos.

[0033] De forma alternativa, los sujetos tienen una puntuación en el MMSE de entre 20 y 30, preferiblemente de 20-26, aún más preferiblemente de 24, 25 o 26 y tienen (o padecen de) enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro de memoria asociado a la edad (DMAE), esclerosis múltiple, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica o demencia con cuerpos de Lewy, más particularmente tienen (o padecen de) enfermedad de Alzheimer.
Se desea particularmente la mejora del reconocimiento mediante terapia nutricional en sujetos con una forma leve/temprana de enfermedad de Alzheimer. La intervención farmacéutica con fármacos que tienen efectos secundarios negativos se podría reducir o incluso posponer si se observan mejoras significativas.

[0034] Más preferiblemente, los sujetos tienen una puntuación en el MMSE de entre 20 y 30, preferiblemente de 20-26, aún más preferiblemente de 24, 25 o 26, no han sido pretratados, y tienen (o padecen de) enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), esclerosis múltiple, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica o demencia con cuerpos de Lewy, más particularmente tienen (o padecen de) enfermedad de Alzheimer.
Aún más preferiblemente, los sujetos tal y como se tratan en la presente invención tienen una puntuación en el MMSE de 20-26, no han sido pretratados y sufren enfermedad de Alzheimer.

[0035] Los pacientes con demencia y/o Alzheimer prodrómicos se definen como personas que puntúan positivamente en al menos uno, preferiblemente al menos dos, más preferiblemente al menos tres de los siguientes criterios:

- nivel superior a 350 ng tau total por litro de líquido cefalorraquídeo (LCR);
- razón en peso de abeta-42/fosfo-tau-181 inferior a 6,5 en LCR;
- presencia de atrofia del lóbulo temporal medial (LTM), existencia de pérdida de volumen en el hipocampo, corteza entorrinal o amígdala evidenciada en una tomografía por resonancia magnética (TRM) mediante calificaciones cualitativas usando una puntuación visual (con referencia a una población adecuadamente caracterizada con normas de edad) o volumetría cuantitativa de las regiones de interés (con referencia a una población adecuadamente caracterizada con normas de edad)
- presencia de atrofia del lóbulo frontal o temporal (LFT) evidenciada en una TRM con calificaciones cualitativas o volumetría cuantitativa;
- nivel superior a 25 pg de f2-isoprostano (F2-IsoP, isoprostano 8,12-iso-iPF2alfa-VI) por mL de LCR.

[0036] Se pueden encontrar explicaciones adicionales de la importancia de las concentraciones de T-tau, P-tau181; Abeta42 y F2-Isoprostano en el LCR para el desarrollo futuro de la enfermedad de Alzheimer 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.

[0037] En una forma de realización preferida, la identificación de los pacientes con demencia y/o Alzheimer prodrómicos comprende al menos los dos primeros criterios (tau total y razón abeta-42/P-tau-181). Más preferiblemente, también se aplica uno de los tres otros criterios (atrofia del LTM, atrofia de los LFT, F2-IsoP).
Además de o en vez de uno o más de los criterios anteriores, se pueden usar ventajosamente los siguientes:

- metabolismo de la glucosa reducido en las áreas parietales temporales bilaterales del cerebro, como se puede detectar mediante por tomografía de emisión de positrones (TEP);
- metabolismo de la glucosa reducido en la corteza cingulada posterior, como se puede detectar mediante TEP;
- flujo sanguíneo deteriorado en el cerebro, como se puede medir mediante tomografía de emisión monofotónica (SPECT), por ejemplo aplicando el radioisótopo 99mTc-HMPAO;
- metabolismo de la glucosa deteriorado en el cerebro, como se puede medir mediante la aplicación de una SPECT;
- anomalías en la histología de los lóbulos temporales medial o inferior tal y como se puede determinar mediante TRM o en la tasa de uso de glucosa;

- anomalías en la histología o el uso de la glucosa en la corteza parietal temporal o en la corteza cingulada posterior.

[0038] Las anomalías en la condición del cerebro o partes del mismo se pueden establecer o bien tomando como referencia la condición de la propia persona en condiciones de salud, o bien cuando esto no esté disponible, tomando como referencia la condición media de un grupo representativo (con un punto en común como, por ejemplo, la edad). Esto último ocurrirá con más frecuencia. Mediante la comparación de la condición del paciente con la situación de referencia y la situación media en la que la condición patológica se habría desarrollado totalmente, el clínico es capaz de reconocer una fase prodrómica. En particular, una situación intermedia en la que el paciente demuestra una desviación de x % del valor de un individuo sano en la dirección de las condiciones patológicas se considera, para el fin de esta invención, 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 normalizadas en cuanto a alimentación y ejercicio.

Reconocimiento

[0039] Se descubrió particularmente que, en los pacientes de Alzheimer, en particular en los pacientes de Alzheimer no pretratados, la función de reconocimiento mejoró.
La presente invención se refiere a una composición para usar para el tratamiento y/o la prevención de la función de reconocimiento deteriorada.
Se descubrió que la función de reconocimiento mejoró realmente cuando se administró la presente composición al sujeto.
La función de reconocimiento de un sujeto humano se puede determinar adecuadamente utilizando una o varias de las siguientes pruebas: reconocimiento de RAVLT, "Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status" o "California Verbal Learning Test".

[0040] Preferiblemente, en el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" y el término "memoria de reconocimiento" son sinónimos, y se refieren a una subcategoría de la memoria. Preferiblemente, ambos términos se refieren a la capacidad de reconocer acontecimientos, objetos o personas que el sujeto ha vivido o se ha encontrado previamente; y cuando dicho acontecimiento, persona o cosa experimentado previamente se reexperimenta, este contenido ambiental se corresponde con representaciones de memoria almacenadas, desencadenando señales correspondientes. El reconocimiento se puede considerar como un fenómeno que implica tanto el recuerdo (también denominado recolección, considerado como un proceso de búsqueda lenta y controlada) y la familiaridad (también denominada conocimiento, y considerada como un proceso rápido y automático). El reconocimiento (memoria) no se limita al campo de la visión, y puede implicar las cinco modalidades sensoriales tradicionales (es decir, la vista, el oído, el tacto, el olfato y el gusto). Aunque la mayor parte de la investigación neurocientífica se ha centrado en el reconocimiento visual, también se han llevado a cabo estudios (conocidos en la técnica) relacionados con la audición (oído), la olfacción (olfato), el gusto y el tacto. Preferiblemente, una composición según la invención se destina para usarse en la mejora del reconocimiento auditivo (o de oído, o verbal), y/o el reconocimiento visual, y más preferiblemente se destina a usarse para mejorar tanto el reconocimiento verbal como el visual.

[0041] En estos sujetos a los que se administró la composición según la invención, la función de memoria (inmediata y/o diferida) también mejoró.
La función de memoria inmediata se puede medir por ejemplo usando la prueba inmediata WMS-VPA.
La función de memoria diferida se puede medir mediante una tarea de memoria narrativa después de un retraso establecido en el protocolo. Por lo tanto, la presente composición puede también ayudar ventajosamente a el/los sujeto(s) a mejorar la función de memoria. De este modo, en una forma de realización preferida, la invención proporciona una composición para mejorar tanto la función de memoria como la de reconocimiento, y/o el tratamiento y/o la prevención de tanto la función de memoria deteriorada como la función de reconocimiento deteriorada.

Las pruebas

[0042] Las pruebas neuropsicológicas son tareas específicamente diseñadas usadas, por ejemplo, en el ensayo clínico tal y como se describe en la sección de ejemplo para medir una función psicológica conocida por estar relacionada con una estructura o circuito cerebral particular. Las pruebas se usan para la investigación de la función cerebral y en un establecimiento clínico para el diagnóstico de los déficits. Habitualmente, implican la administración sistemática de procedimientos claramente definidos en un entorno formal, y forman un componente de núcleo del proceso de conducción de una evaluación neuropsicológica, junto con factores personales, interpersonales y contextuales (fuente: http://en.wikipedia.org/wiki/Neuropsychological_test).

[0043] Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test) para la memoria y el reconocimiento.
El Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey mide el aprendizaje y la memoria verbales episódicos inmediatos y diferidos. La prueba es "episódica" en el sentido de que la lectura de la lista de palabras representa un episodio

en la memoria del sujeto. El RAVLT es útil para evaluar el aprendizaje y la memoria verbales, incluyendo la inhibición proactiva, la inhibición retroactiva, la retención, la codificación frente a la recuperación y la organización subjetiva. Dado que la prueba es breve, directa, fácil de entender y apropiada para niños, adolescentes y adultos de edades entre 7 y 89 años, se ha ganado una aceptación generalizada (fuente: http://www.annarbor.co.uk/index.php?main_page=index&cPath=249_303)

[0044] Por ejemplo, en el componente de memoria inmediata (RAVLT inmediata), se leen palabras a los sujetos y se les pide que las recuerden lo mejor que puedan después de que el administrador de la prueba haya terminado de leer la lista. Esta primera lista de palabras (Lista A) de, por ejemplo 15 palabras, se lee varias veces, por ejemplo un total de 3, 4 o 5 veces, y la rememoración de la(s) palabra(s) de cada uno de los ensayos se graba. Es posible determinar la tasa de aprendizaje observando si hay una mejora de la memoria con una exposición repetida a la lista de palabras.
Después de las pruebas con la Lista A, se lee una segunda lista (Lista B), de por ejemplo 15 palabras, a los sujetos. La rememoración de la Lista B se graba y, a continuación, se pide a los sujetos que rememoren nuevamente las palabras de la Lista A. La administración de la Lista B se diseña para interferir con la rememoración de la Lista A para hacer la rememoración más difícil. Para el componente de memoria diferida (RAVLT-diferida), se establece un intervalo de retraso, por ejemplo de 10 a 30 minutos, después esta última fase de la prueba, y se pide a los sujetos que rememoren las palabras de la Lista A.
En la fase final de la prueba, correspondiente al componente de reconocimiento (RAVLT-reconocimiento), se pide a los sujetos que identifiquen palabras de la Lista A a partir de una lista escrita de palabras. La lista se compone de las palabras originales de la Lista A entremezcladas con nuevas palabras "distractoras", por ejemplo las 15 palabras de la Lista A entremezcladas con 15 nuevas palabras "distractoras". El rendimiento en las tareas de memoria de reconocimiento generalmente supera el de la rememoración de palabras y, por tanto, es una adición útil en los estudios de individuos cuya memoria puede estar deteriorada.

[0045] Test de Pares Verbales Asociados (VPA, Verbal Paired Associates) de la Escala de Memoria de Wechsler-revisada (WMS-R, Wechsler Memory Scale - Revised). Las pruebas de aprendizaje asociativas de pares requieren que el sujeto asocie dos elementos de memoria. Algunas tareas que incluyen este paradigma requieren que los sujetos asocien colores con formas u objetos con ubicaciones espaciales.
El VPA requiere que los sujetos asocien dos palabras de memoria. Varios pares de palabras (por ejemplo, 8 pares de palabras) se leen en voz alta, algunos (por ejemplo 4) pares "fáciles" que están semánticamente relacionados, tales como "BEBÉ - LLANTO" o "METAL - HIERRO" y algunos (por ejemplo 4) pares "difíciles" que requieren que se haga una asociación entre pares de palabras no relacionadas semánticamente, tales como "COLISIÓN - OSCURIDAD". Los pares de palabras se presentan de forma auditiva y, a continuación, se evalúa la memoria inmediata haciendo que el administrador de la prueba diga la primera palabra de cada par a modo de prueba. Los sujetos deben decir la palabra correspondiente en respuesta a la pista. Todos los sujetos llevan a cabo varias pruebas (por ejemplo 3 pruebas) de todos los pares y reciben un punto por cada respuesta correcta (WMS-VPA inmediato). Esta prueba incluye una condición de memoria diferida, por ejemplo de 1 a 30 minutos, después de la prueba de memoria inmediata (WMS-VPA diferido) y, con el objetivo de incentivar niveles altos de memoria diferida, los participantes del estudio que no alcanzan la máxima puntuación (por ejemplo 8 en la prueba 3) de memoria inmediata deben realizar a continuación ensayos adicionales (por ejemplo un 4º, 5º y, en caso necesario, un 6º ensayo). Si se alcanza un rendimiento perfecto, por ejemplo en el ensayo 3 o cualquier ensayo posterior, el componente de memoria inmediata termina. En caso contrario, se administran pruebas adicionales (por ejemplo hasta un máximo de seis pruebas). En la memoria diferida se presentan todas las palabras de pista (por ejemplo 8) y se pide a los sujetos que proporcionen la palabra correspondiente correcta. La memoria inmediata produce una puntuación comprendida entre 0 y el número de pares x pruebas (por ejemplo entre 0 y 8 pares x 3 pruebas = 24) y la memoria diferida una puntuación comprendida entre 0 y el número de pares (por ejemplo 0-8). En ambos casos, puntuaciones más altas indican un rendimiento superior.

[0046] La Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status), tal y como se describe por ejemplo en RBANS manual de Randolf 1998, se puede usar para puntuar el rendimiento de reconocimiento (RBANS reconocimiento), y evaluar o controlar así la función de reconocimiento.

[0047] El Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT, California Verbal Learning Test), véase por ejemplo en Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., & Ober, B.A. (2000), se puede usar para puntuar el rendimiento del reconocimiento (CVLT reconocimiento), y evaluar o controlar así la función de reconocimiento.

[0048] Todas estas pruebas diferentes se pueden adaptar, como se conoce bien en la técnica.

Uridina

[0049] Preferiblemente, la composición que se va a administrar según la presente invención comprende una fuente de uridina seleccionada entre uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo y uridina acilada y citidina.

[0050] La citidina dietética, convertida en uridina en los seres humanos, se puede considerar como una fuente de uridina en el contexto de la presente invención. Por lo tanto, la composición que se va a administrar según la presente invención puede comprender, como fuente de uridina, citidina, desoxicitidina, fosfatos de citidina, citosina y/o citidina acilada.

[0051] Preferiblemente, la presente composición comprende uridina y/o fosfato de uridina, más preferiblemente comprende fosfato de uridina. En particular, la presente composición comprende uno o más fosfatos de uridina seleccionados entre monofosfato de uridina (UMP), difosfato de uridina (UDP) y trifosfato de uridina (UTP), y más preferiblemente UMP.

[0052] Más preferiblemente la presente composición comprende UMP. Preferiblemente al menos el 50 % en peso de la uridina de la presente composición se proporciona mediante UMP, más preferiblemente al menos el 75 % en peso, más preferiblemente al menos el 95 % en peso. El presente uso comprende preferiblemente la administración de uridina (la cantidad acumulativa de derivados de uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo y uridina acilada) en una cantidad de 0,08-3 g al día, preferiblemente 0,1-2 g al día, más preferiblemente 0,2-1 g al día. El presente uso 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 1-37,5 mg de UMP al día por kilogramo de peso corporal. Las dosis requeridas de los equivalentes en un peso de base se pueden calcular a partir de la dosis para UMP tomando cantidades equimolares usando el peso molecular del equivalente y del UMP, donde el último es de 324 Dalton.

Ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico y/o ácido docosapentaenoico.

[0053] La presente composición comprende preferiblemente al menos ácido docosahexaenoico (22:6 ω-3; DHA) y/o ácido eicosapentaenoico (20:5 ω-3; EPA) y/o ácido docosapentaenoico (22:5 ω-3; DPA) preferiblemente DHA y/o EPA, más preferiblemente DHA y EPA.
El DHA, EPA y/o DPA se proporcionan 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. Más preferiblemente, la presente composición comprende al menos DHA en forma de triglicérido.

[0054] Preferiblemente, la presente composición comprende DHA y EPA en cantidad suficiente para la administración de 400-5000 mg (DHA + EPA) al día, más preferiblemente 500-3000 mg al día, más preferiblemente 1000-2500 mg al día. La proporción de (DHA + EPA) de los ácidos grasos totales presentes en la composición es preferiblemente del 5-50 % en peso, más preferiblemente del 10-45 % en peso, más preferiblemente del 15-40 % en peso. Más preferiblemente, la presente composición comprende DHA en una cantidad suficiente para la administración de DHA en una cantidad de 300-4000 mg al día, más preferiblemente de 500-2500 mg al día.

[0055] La presente composición contiene preferiblemente una cantidad muy baja de ácido araquidónico (AA). Preferiblemente, la razón en peso DHA/AA de la presente composición es de al menos 5, preferiblemente al menos 10, más preferiblemente al menos 15, preferiblemente hasta por ejemplo 30 o incluso hasta 60.
El presente uso comprende preferiblemente la administración de una composición que comprende menos del 5 % en peso de ácido araquidónico basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente por debajo del 2,5 % en peso, por ejemplo hasta 0,5 % en peso.

[0056] La razón de ácidos grasos omega-6/omega-3 en el presente producto es preferiblemente inferior a 0,5, más preferiblemente inferior a 0,2, por ejemplo hasta 0,05 o 0,01. La razón 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, por ejemplo hasta 0,06 o 0,03.

[0057] Una cantidad al día tal y como se describe aquí significa una cantidad en una unidad de dosificación diaria proporcionada por la composición de la invención. Una unidad de dosificación diaria de este tipo puede ser una dosificación única, pero también se puede dividir en dos o tres, o incluso más raciones diarias. Si la composición, como de acuerdo con una forma de realización preferida, se destina a una administración en una unidad única, las cantidades al día tal y como se describen aquí, son preferiblemente las cantidades presentes en la unidad de composición (preferiblemente empaquetada).

[0058] El tratamiento implica preferiblemente la administración una, dos o tres veces al día, más preferiblemente una vez al día durante un periodo de al menos 3 semanas, preferiblemente durante un periodo de al menos 12 semanas, más preferiblemente durante un periodo de al menos 13 semanas, más preferiblemente durante un periodo de al menos 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 semanas, e incluso más preferiblemente durante un periodo de al menos 24 semanas.

[0059] La presente composición comprende preferiblemente un 1-40 % en peso de DHA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente un 3-36 % en peso de DHA basado en ácidos grasos totales, más preferiblemente un 10-30 % en peso de DHA basado en los ácidos grasos totales. La presente composición comprende preferiblemente un 0,5-20 % en peso de EPA basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente un 2-10 % en peso de EPA basado en los ácidos grasos totales, más preferiblemente un 5-1 % en peso de EPA basado en los ácidos grasos totales. Las cantidades anteriormente mencionadas tienen en cuenta y optimizan varios aspectos, entre los que se incluye el gusto (por ejemplo unos niveles demasiado altos de PCL reducen el gusto, lo que provoca una menor adhesión al tratamiento).

[0060] La presente composición contiene preferiblemente al menos un aceite seleccionado entre el aceite de pescado, el aceite de algas y los lípidos de óvulos. Preferiblemente la presente composición contiene aceite de pescado que comprenden DHA y EPA.

Ácidos grasos saturados y monoinsaturados

[0061] La presente composición comprende preferiblemente ácidos grasos saturados y/o monoinsaturados. La cantidad de ácidos grasos saturados es preferiblemente del 6-60 % en peso basado en los ácidos grasos totales, preferiblemente del 12-40 % en peso, más preferiblemente del 20-40 % en peso basado en los ácidos grasos totales. En particular la cantidad de C14:0 (ácido mirístico) + C16:0 (ácido palmítico) es preferiblemente del 5-50 % en peso, preferiblemente del 8-36 % en peso, más preferiblemente del 15-30 % en peso, basado en los ácidos grasos totales. La cantidad total de ácidos grasos monoinsaturados, tales como el ácido oleico y el ácido palmitoleico, es preferiblemente de entre el 5 y el 40 % en peso, más preferiblemente de entre el 15 y el 30 % en peso. Una composición con estas cantidades preferidas resultó ser muy eficaz.

Fosfolípidos

[0062] Preferiblemente, la presente composición comprende preferiblemente fosfolípidos, preferiblemente el 0,1-50 % en peso de fosfolípidos basado en el peso total de lípidos, más preferiblemente el 0,5-20 % en peso, más preferiblemente entre el 1 y el 10 % en peso, más preferiblemente entre el 1 y el 5 % en peso basado en el peso total de lípidos. La cantidad total de lípidos es preferiblemente de entre el 10 y el 30 % en peso en materia seca, y/o entre 2 y 10 g de lípido por 100 ml para una composición líquida. La composición comprende preferiblemente entre 0,01 y 1 gramos de lecitina por 100 ml, más preferiblemente entre 0,05 y 0,5 gramos de lecitina por 100 ml. Una composición con estas cantidades preferidas resultó ser muy eficaz.

Colina

[0063] Preferiblemente la presente composición contiene colina y/o fosfatidilcolina. El presente uso comprende preferiblemente la administración de más de 50 mg de colina al día, preferiblemente 80-2000 mg de colina al día, más preferiblemente 120-1000 mg de colina al día, más preferiblemente 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 200 mg-1000 mg de colina/100 ml.

Vitaminas

[0064] La composición puede contener ventajosamente vitaminas, preferiblemente vitamina C, vitamina E y vitaminas B, más preferiblemente vitamina C, vitamina E, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico. Ventajosamente, incluye vitamina B12 y folato. La presente composición comprende preferiblemente 50-1000 µg de ácido fólico, más preferiblemente 150-750 µg, más preferiblemente 200-500 µg de ácido fólico por 100 ml de producto líquido. El presente uso comprende preferiblemente la administración de 50-1000 µg de ácido fólico al día, más preferiblemente 150-750 µg, 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, más preferiblemente 1,5-5 µg de vitamina B12 por 100 ml de producto líquido. El presente uso comprende preferiblemente la administración de 0,5-15 µg de vitamina B12 al día, más preferiblemente 1-10 µg, más preferiblemente 1,5-5 µg de vitamina B12 al día.
Ventajosamente, la composición según la invención comprende 0,5-3 mg, preferiblemente 0,5-2 mg de vitamina B6 por 100 ml de producto líquido. Preferiblemente, incluye vitamina B6, vitamina B12 y folato.

Producto

[0065] Preferiblemente, una composición según la invención comprende:

- uno o más ácidos grasos omega 3 seleccionados del grupo que consiste en ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosapentaenoico (DPA); y
- una fuente de uridina seleccionada entre uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo, uridina acilada y citidina.

[0066] Preferiblemente la composición comprende además colina.
Preferiblemente la composición comprende además uno o más entre: fosfolípidos, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.
Más preferiblemente la composición comprende DHA, EPA, una fuente de uridina (preferiblemente UMP), fosfolípidos, colina, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.

[0067] Una composición preferida según la invención comprende, por dosis diaria o por 100 ml de composición:

- 100-500 mg, preferiblemente 200-400 mg de EPA,
- 900-1500 mg, preferiblemente 950-1300 mg de DHA,
- 50-600 mg, preferiblemente 60-200 mg de fosfolípidos,
- 200-600 mg, preferiblemente 300-500 mg de colina,
- 400-800 mg, preferiblemente 500-700 mg de UMP (monofosfato de uridina),
- 20-60 mg, preferiblemente 30-50 mg de vitamina E (alfa-TE),
- 60-100 mg, preferiblemente 60-90 mg de vitamina C,
- 40-80 µg, preferiblemente 45-65 µg de selenio,
- 1-5 µg, preferiblemente 2-4 µg de vitamina B12,
- 0,5-3 mg, preferiblemente 0,5-2 mg de vitamina B6, y
- 200-600 µg preferiblemente 300-500 µg de ácido fólico.

[0068] De forma más preferida, una composición según la invención comprende por 100 ml de composición:

- 100-500 mg, preferiblemente 200-400 mg de EPA,
- 900-1500 mg, preferiblemente 950-1300 mg de DHA,
- 50-600 mg, preferiblemente 60-200 mg de fosfolípidos,
- 200-600 mg, preferiblemente 300-500 mg de colina,
- 400-800 mg, preferiblemente 500-700 mg UMP (monofosfato de uridina),
- 20-60 mg, preferiblemente 30-50 mg de vitamina E (alfa-TE),
- 60-100 mg, preferiblemente 60-90 mg de vitamina C,
- 40-80 µg, preferiblemente 45-65 µg de selenio,
- 1-5 µg, preferiblemente 2-4 µg de vitamina B12,
- 0,5-3 mg, preferiblemente 0.5-2 mg de vitamina B6, y
- 200-600 µg preferiblemente 300-500 µg de ácido fólico.

[0069] La presente composición puede ser un producto líquido, sólido o semilíquido listo para usar. Preferiblemente, la composición es líquida, más preferiblemente un líquido listo para usar. La presente composición se administra preferiblemente enteralmente, más preferiblemente por vía oral. Más preferiblemente, la presente composición se administra a través de una paja. Cuando es un líquido listo para usar, la cantidad de líquido diario es preferiblemente de entre 75 y 200 ml al día o por unidad, más preferiblemente de entre 90 y 150 ml/día.

[0070] Los sujetos que se pueden beneficiar del uso y la composición de la invención a menudo experimentan problemas con la ingesta. Sus capacidades sensoriales y/o el control de los músculos pueden verse deteriorados, así como en algunos casos su deseo de llevar a cabo hábitos de ingesta adecuados. La deglución y/o la masticación pueden ser problemáticas. Por lo tanto, la presente composición se proporciona preferiblemente en forma de una bebida capaz de ser ingerida a través de una paja.

[0071] La composición según la invención tiene preferiblemente una viscosidad baja, preferiblemente una viscosidad de entre 1 y 2000 mPa.s medida a una velocidad de cizalladura de 100 s^{-1} a 20 °C, más preferiblemente una viscosidad de entre 1 y 100 mPa.s medida a una velocidad de cizalladura de 100 s^{-1} en 20 °C. Más preferiblemente, la presente composición se proporciona en la forma de una bebida capaz de ser ingerida a través de una paja, lo que hace el producto todavía más fácil de ingerir y mejora la adhesión al tratamiento. En una forma de realización preferida, la presente composición tiene una viscosidad de 1- 80 mPas a una velocidad de cizalladura de 100 por segundo a 20 °C, más preferiblemente de 1-40 mPas a una velocidad de cizalladura de 100 por segundo a 20 °C. Estas mediciones de viscosidad se pueden realizar utilizando por ejemplo geometría de cono y plato.

[0072] Para ser aceptada de forma óptima por el sujeto, la presente composición tiene preferiblemente una osmolalidad de 300 a 800 mOsm/kg. Sin embargo, la densidad energética del producto preferiblemente no es tan alta que interfiera con los hábitos normales de ingesta. Cuando se presenta 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

[0073] Ventajosamente la presente composición contiene carbohidratos digeribles. La presente composición contiene preferiblemente de entre 1 y 50 gramos de carbohidratos digeribles por 100 ml de un producto líquido, más preferiblemente entre 5 y 30 gramos por 100 ml, más preferiblemente 10-30 gramos de carbohidratos por 100 ml. La cantidad total de carbohidratos digeribles es preferiblemente de entre el 25 y el 80 % en peso en materia seca, preferiblemente 40-80 % en peso basado en la materia seca.

[0074] La presente composición puede comprender además proteína, preferiblemente 0,5-10 g de proteína por 100 ml, más preferiblemente 1-6 gramos de proteína por 100 ml, más preferiblemente 2-6 gramos de proteína/100 ml. Preferiblemente la presente composición contiene al menos un 80 % en peso de proteína derivada de la leche (por ejemplo suero de leche y/o caseína) basado en la proteína total. Las proteínas habilitan la fabricación de productos sabrosos, especialmente para personas mayores en condiciones físicas débiles.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

[0075] La composición empaquetada con la composición por 125 ml:
Energía 125 kcal; proteína 3,9 g; carbohidratos 16,5 g; grasa 4,9 g.

[0076] La grasa incluye 1,5 g DHA + EPA, y 106 mg de fosfolípidos (lecitina de soja); colina 400 mg; UMP (monofosfato de uridina) 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.

[0077] 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-ER; 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-EN; ácido pantoténico (B5) 0,66 mg; biotina 5 µg.

Ejemplo 2

Estudio clínico.

[0078] Un estudio de prueba de eficacia en pacientes no pretratados con EA leve (MMSE 20-26) mostró que una composición según la invención (en particular la composición descrita en ejemplo 1) tomada una vez al día era segura y mejoraba la función de recuerdo diferido de un sujeto después de 12 semanas, el criterio de valoración principal del estudio (véase Scheltens et al., "Efficacy of a medical food in mild Alzheimer'sd isease: A randomized controlled trial" Alzheimer's & Dementia 6 [2010], 1-10.).

[0079] El presente estudio fue diseñado para confirmar el efecto de la composición en la memoria en los pacientes no pretratados con EA leve, y también para extender la investigación a través de un periodo de intervención superior a 24 semanas y a través del uso de la puntuación z del campo de memoria total de una Batería de pruebas neuropsicológica (NTB, Neuropsychological Test Battery).

[0080] El presente estudio fue diseñado para investigar el efecto de la composición en el rendimiento de la memoria durante 24 semanas de intervención en pacientes con EA leve no pretratados. Los objetivos secundarios eran investigar la seguridad y la tolerancia de la intervención, y valorar los efectos en la cognición global, las habilidades funcionales y la electroencefalografía (EEG).

Material y métodos

[0081] El presente estudio fue un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego, llevado a cabo en 27 centros de estudio en seis países europeos (Países Bajos, Alemania, Francia, Bélgica, Italia y España). Se asignó de forma aleatoria (1:1) a pacientes con EA leve no pretratados (puntuaciones MMSE ≥ 20) y diagnóstico de EA probable según los criterios NINCDS-ADRDA, la composición del ejemplo 1, o un producto de control isocalórico. La duración de intervención fue de 24 semanas.

[0082] En comparación con la composición del ejemplo 1, el producto de control carecía de los constituyentes siguientes: EPA, DHA, fosfolípidos, colina, UMP, vitamina E (alfa-TE), vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.

[0083] La puntuación del campo de memoria de una batería de pruebas neuropsicológicas (NTB) fue el parámetro de resultado primario. Esta puntuación compuesta de memoria se derivó del Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT: rendimiento de la memoria inmediata, la memoria diferida y el reconocimiento) y

el Test de Pares Verbales Asociados (memoria inmediata y diferida) de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS).

[0084] Los resultados secundarios de la NTB fueron el campo de la función ejecutiva, puntuación compuesta total y puntuaciones de elementos individuales. Los otros elementos de la NTB fueron el test de símbolos de la WMS, las pruebas de trazos partes A y B, la fluidez categorial, la prueba de asociación controlada de palabras, la tarea de orientación del ADAS-cog y la prueba de sustitución de dígitos y letras. Los parámetros de estudio principales fueron evaluados en los periodos de referencia, la semana 12 y la semana 24. Para el análisis estadístico de los datos, se usó un modelo mixto de medidas repetidas. El ensayo fue registrado con la conformidad del ICMJE www.trialregister.nl (NTR1975).

Resultados

[0085] Un total de 259 sujetos no pretratados fueron aleatorizados (2,6 % fallos de selección). En la población general del estudio no se detectaron diferencias en las características de referencia entre los grupos de estudio. La edad media fue de 73,8 (± 7,7) años, el cribado medio de MMSE fue de 25,0 (± 2,8) y un 51 % eran varones. Se llevó a cabo un análisis intermedio ciego preespecífico para verificar si el tamaño de la muestra calculado era adecuado y no se planteaba ningún problema de seguridad, y el Comité independiente de vigilancia de datos recomendó la continuación del ensayo sin modificación. De los 259 sujetos aleatorizados, 238 sujetos (91,9 %) completaron el estudio. Cinco sujetos no completaron el estudio debido a un acontecimiento adverso (grave) (AA[G]); 3 en el grupo que había recibido la composición y 2 en el grupo de control, y no se detectaron diferencias entre los grupos de estudio en la incidencia de AA[G]. No se detectaron diferencias clínicamente relevantes en los parámetros de seguridad sanguínea. La adhesión al tratamiento media durante 24 semanas fue muy alta, en un 97 %, y no difería entre los grupos. La alta adhesión al tratamiento fue confirmada por cambios marcados y significativos en los marcadores biológicos (nutricionales) de adhesión al tratamiento, por ejemplo ácido docosahexaenoico en las membranas del eritrocito y homocisteína plasmática.

[0086] Durante 24 semanas, la composición según la invención mejoró significativamente el criterio de valoración principal de rendimiento de memoria (puntuación z del campo de memoria compuesta resultante del NTB) en comparación con el producto de control (modelo mixto de medidas repetidas, p=0,025). El efecto significativo en el rendimiento de memoria se confirmó mediante tareas individuales del campo de memoria de la NTB.

[0087] En el campo de memoria de la NTB, los resultados obtenidos para el reconocimiento (RAVLT-puntuación de reconocimiento) son particularmente significativos (véase la figura 2). Durante 24 semanas, la composición según la invención mejoró significativamente el rendimiento de reconocimiento en comparación con el producto de control (modelo mixto de medidas repetidas, p=0,010).

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende:

a. uno o más ácidos grasos omega 3 seleccionados del grupo que consiste en ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosapentaenoico (DPA); y
b. una fuente de uridina seleccionada entre uridina, desoxiuridina, fosfatos de uridina, uracilo, uridina acilada y citidina;
para usar en el tratamiento o la prevención de la función de reconocimiento deteriorada de un sujeto.

2. Composición para usar según la reivindicación 1, donde dicho sujeto tiene uno o más síntomas de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado a la edad, esclerosis múltiple, demencia vascular, demencia frontotemporal, demencia semántica o demencia con cuerpos de Lewy.

3. Composición para usar según la reivindicación 1 o 2, donde dicho sujeto es un paciente de demencia prodrómica y/o de Alzheimer prodrómico.

4. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, al menos 500 mg de DHA, preferiblemente al menos 600 mg de DHA, y al menos 50 mg de uridina, preferiblemente al menos 100 mg de uridina.

5. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además colina, sales o ésteres de la misma.

6. Composición para usar según la reivindicación 5, donde la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, 200-600 mg de colina, más preferiblemente 300-400 mg de colina.

7. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además uno o más de los componentes/ingredientes seleccionados del grupo que consiste en fosfolípidos, vitamina E, vitamina C, selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico.

8. Composición para usar según la reivindicación 7, donde la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición:

- 50-1000 mg de fosfolípidos,
- 0,5-3 mg de vitamina B6,
- 50-500 µg de ácido fólico,
- 1-30 µg de vitamina B12,

9. Composición para usar según la reivindicación 7 o 8, donde la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, 20-60 mg de vitamina E, preferiblemente en forma de tocoferol alfa y 60-100 mg de vitamina C.

10. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde la composición comprende, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición:

- 100-500 mg, preferiblemente 200-400 mg de EPA,
- 1000-1500 mg, preferiblemente 1100-1300 mg de DHA,
- 50-600 mg, preferiblemente 60-200 mg de fosfolípidos,
- 200-600 mg, preferiblemente 300-500 mg de colina,
- 400-800 mg, preferiblemente 500-700 mg de monofosfato de uridina,
- 20-60 mg, preferiblemente 30-50 mg de vitamina E, preferiblemente en forma de tocoferol alfa,
- 60-100 mg, preferiblemente 70-90 mg de vitamina C,
- 40-80 µg, preferiblemente 50-70 µg de selenio,
- 1-5 µg, preferiblemente 2-4 µg de vitamina B12,
- 0,5-3 mg, preferiblemente 0.5-2 mg de vitamina B6, y
- 200-600 µg, preferiblemente 300-500 µg de ácido fólico.

11. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición tiene, por dosis diaria o preferiblemente por 100 ml de composición, un contenido energético de 50-130 kcal, un contenido de proteína de 1-10 g, un contenido lipídico de lípidos 1-5 g, y un contenido de carbohidratos digeribles de 4-20 g.

12. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho sujeto tiene una puntuación en el miniexamen cognoscitivo (MMSE) de 20-30, en particular de 20-26, más particularmente de 24-26.

13. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho sujeto no ha sido pretratado.

14. Composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición se administra enteralmente al paciente al menos una vez al día durante un periodo de al menos 12 semanas, preferiblemente al menos 13 semanas, más preferiblemente al menos 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 semanas.

Fig. 1

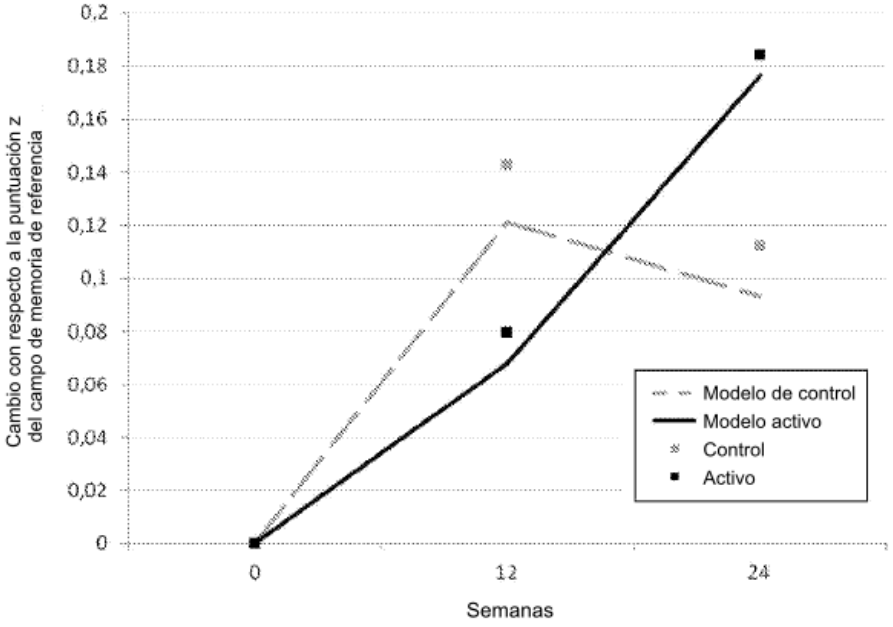
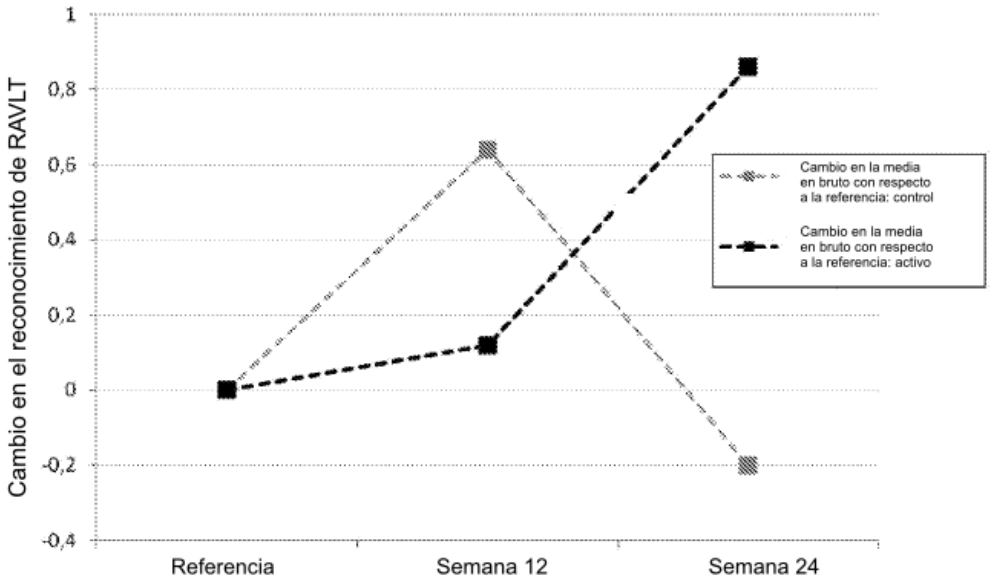

0,2
0,18
0,16
0,14
0,12
0,1
0,08
0,06
0,04
0,02
0
Cambio con respecto a la puntuación z del campo de memoria de referencia
0
12
24
Semanas
Modelo de control
Modelo activo
Control
Activo

Fig. 2


1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
-0,2
-0,4
Cambio en el reconocimiento de RAVLT
Referencia
Semana 12
Semana 24
Cambio en la media en bruto con respecto a la referencia: control
Cambio en la media en bruto con respecto a la referencia: activo