

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 894**

51 Int. Cl.:

A61K 31/443 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/706 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61K 38/45 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2016 PCT/US2016/029765**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16176437**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2016 E 16787140 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2022 EP 3288637**

54 Título: **Direccionamiento de NAD+ para tratar el deterioro cognitivo, inducido por quimioterapia y radioterapia, neuropatías e inactividad**

30 Prioridad:

28.04.2015 US 201562153876 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2022

73 Titular/es:

**NEWSOUTH INNOVATIONS PTY LIMITED
(100.0%)
Rupert Myers Building Gate 14 Barker Street
UNSW
Sydney, NSW 2052, AU**

72 Inventor/es:

**SINCLAIR, DAVID, A. y
WU, LINDSAY**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 927 894 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

Direccionamiento de NAD⁺ para tratar el deterioro cognitivo, inducido por quimioterapia y radioterapia, neuropatías e inactividad

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente de los Estados Unidos con serial No. 62/153,876, presentada el 28 de abril de 2015.

Declaración sobre patrocinio federal

Investigación o desarrollo

No aplica.

- 10 Antecedentes

Es bien sabido que la quimioterapia y la radioterapia pueden ser neurotóxicas y producir daños neuronales que pueden provocar neuropatías y/o deterioros cognitivos. Un subgrupo significativo de sobrevivientes de cáncer reporta problemas cognitivos continuos después del tratamiento, destacando dificultades con la memoria, la memoria de trabajo y la atención [2]. El consiguiente impacto en la función diaria, el regreso al trabajo y la calidad de vida se ha descrito como el problema de supervivencia más problemático al que se enfrentan los pacientes [3]. Dichos deterioros cognitivos inducidos por la quimioterapia (CICI) se han verificado de varias maneras. Primero, las pruebas neuropsicológicas objetivas indican un deterioro en la velocidad de procesamiento, la atención/concentración, la función ejecutiva y la memoria verbal y visual en el 17-50 % de los sobrevivientes, que persiste durante años después del tratamiento [4]. En segundo lugar, los estudios de neuroimagenología de sobrevivientes de cáncer han correlacionado el desempeño deficiente en tareas de función ejecutiva y de memoria con alteraciones en la morfología cerebral y patrones de activación en áreas importantes para estas tareas, tales como el hipocampo y las cortezas prefrontales [5, 6], y con amplia anomalías de la sustancia blanca asociadas con el deterioro cognitivo [7].

Camandola et al. (Biochim Biophys Acta. Mayo de 2001; 1813(5): 965-973) describen evidencia de que múltiples alteraciones celulares y moleculares en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (AD) implican una regulación celular perturbada del calcio, y que las alteraciones en el manejo sináptico del calcio pueden ser eventos tempranos y fundamentales en el proceso de la enfermedad. Jangra et al., (Pharmacol Biochem Behav. Diciembre de 2013; 114-115: 43-51) describen que la hiperglucemia asociada a la diabetes da como resultado la generación de especies reactivas de oxígeno que inducen estrés oxidativo e inician un daño masivo en el ADN que conduce a la sobreactivación de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP).

- 30 El documento US20060002914 divulga métodos para tratar o prevenir la degradación axonal en enfermedades neuropáticas en mamíferos.

Evidencia adicional muestra que la quimioterapia y la radioterapia tienen efectos secundarios neurotóxicos. Muchos pacientes desarrollan neuropatías dolorosas e incapacitantes durante la quimioterapia, especialmente aquellos que reciben taxanos, tales como docetaxel, y compuestos de platino, como oxaliplatino. Las estimaciones varían, y entre el 70 y el 90 % de los pacientes experimentan neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (CIPN, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento [8]. La CIPN puede presentarse como un entumecimiento con hormigueo progresivo y duradero, dolor intenso e hipersensibilidad al frío y al tacto, comenzando en las manos y los pies y, a veces, involucrando los brazos y las piernas. La CIPN es una fuente importante de angustia durante el tratamiento y puede ser el factor limitante de la tasa de tratamiento que conduce a la reducción de la dosis o, en casos raros, a la interrupción de la quimioterapia. Estos efectos son duraderos. A los 6 meses del tratamiento, el 30 % de los pacientes continúa experimentando CIPN [8] y es irreversible en el 10-20 % de los pacientes [9]. La CIPN tiene claros efectos negativos graves sobre la calidad de vida, el sueño y el estado de ánimo de los pacientes después del tratamiento [9].

Es importante destacar que las alteraciones en las pruebas cognitivas pueden ocurrir en ausencia de cambios en la actividad locomotora, o ansiedad, anhedonia o conductas de tipo depresivo [16]. Además, las deficiencias cognitivas persisten durante más tiempo que la alodinia en ratas de laboratorio, lo que indica que el desempeño deficiente en las pruebas cognitivas no está relacionado con la discapacidad asociada con el dolor [11].

La quimioterapia puede provocar inactividad, malestar general y letargo, lo que puede contribuir a una espiral descendente en la salud. Las intervenciones que aumentan la actividad voluntaria podrían aliviar esto y mejorar la salud física, neurológica y mental de los sobrevivientes de cáncer.

- 50 La quimioterapia puede provocar depresión, ansiedad, trastornos del ritmo circadiano, incluidos trastornos del sueño, problemas de salud mental, trastornos neuropsiquiátricos y neuropsicológicos, que pueden afectar la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer.

Los niveles de NAD⁺ disminuyen con la edad [17] y aumentan con la restricción calórica y el ejercicio en humanos y roedores. Intervenciones que elevan NAD⁺ (por ejemplo, la restricción calórica y el ejercicio) han demostrado reducir el riesgo de cáncer y prevenir el crecimiento tumoral [19, 20], y reducir la CIPN y la CICI [42].

5 Se ha demostrado que los precursores de NAD⁺, el mononucleótido de nicotinamida (NMN) y el ribósido de nicotinamida (NR) mejoran el metabolismo y revierten aspectos del envejecimiento en ratones de edad avanzada [17].

10 La degeneración del axón ocurre con frecuencia en enfermedades neurodegenerativas y neuropatías periféricas. La degeneración de los axones transectados se retrasa en ratones con degeneración walleriana lenta (Wlds) con la sobreexpresión de una proteína de fusión con la enzima sintética, del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD⁺), el mononucleótido de nicotinamida adenililtransferasa (Nmnat1). Tanto Wld(s) como Nmnat1 son funcionales para prevenir la degeneración de axones en cultivos neuronales.

Los niveles de NAD⁺ disminuyen en las células neurales lesionadas, enfermas o en proceso de degeneración (Araki et al., Science, 2004).

15 En resumen, el tratamiento contra el cáncer con quimioterapia y/o radioterapia ha brindado mayores tasas de supervivencia para muchos tipos de cáncer, a costa de efectos secundarios graves que tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los sobrevivientes, que en el caso de la CIPN y el deterioro cognitivo impactan la viabilidad del tratamiento en curso. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para tratar o prevenir el deterioro cognitivo y/o neuropatías inducidos por quimioterapia y/o radioterapia.

La lesión o deterioro neuronal puede tener una variedad de causas.

20 La lesión neuronal puede causar déficits cognitivos tales como disminución de la memoria, menor velocidad de procesamiento, disminución de la concentración/atención, deterioro de la memoria espacial, verbal y visual, deterioro de la función ejecutiva, deterioro de las interacciones sociales, deterioro de la comunicación verbal y no verbal, y deterioro de la interacción social.

La lesión neuronal puede causar además trastornos de salud mental tales como depresión, ansiedad, riesgo de autolesión y suicidio, adicción y abuso de sustancias.

25 Breve resumen

En un primer aspecto, se proporciona un agente para su uso en la prevención del daño neurotóxico inducido por quimioterapia en un sujeto, en el que el sujeto ha recibido quimioterapia, está recibiendo quimioterapia o recibirá quimioterapia, en el que dicho daño neurotóxico comprende daño asociado con -deterioro cognitivo inducido por quimioterapia (CICI), y en el que el agente aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

30 También se divulga un método para prevenir, tratar o proporcionar una mayor resistencia a la neuropatía y/o el dolor; y trastornos asociados que incluyen calambres, parálisis neuromuscular, pérdida de sensibilidad/entumecimiento, sensación de hormigueo, pérdida de habilidades motoras, disfunción sexual en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

35 También se divulga un método para mejorar la función cognitiva, que incluye la memoria, la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva, la atención, la concentración y la inteligencia general en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

También se divulga un método para prevenir o tratar déficits cognitivos, déficits neurocognitivos y/o trastornos del neurodesarrollo en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

40 También se divulga un método para aumentar la actividad voluntaria, aumentar la resistencia y el aguante en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

45 También se divulga un método para prevenir o tratar la inactividad, el malestar general, el letargo y la melancolía en un sujeto que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

También se divulga un método para prevenir o tratar la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés posttraumático y otros trastornos psicológicos y de salud mental en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

50 También se divulga un método para prevenir o tratar la disfunción sexual asociada con el daño y/o deterioro de los nervios en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

También se divulga un método para mejorar la función neuronal y las habilidades motoras en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

5 También se divulga un método para prevenir o tratar el daño neurotóxico en un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto que ha sufrido estrés psicológico o físico, exposición a agentes químicos tóxicos, radiación, choque, choque explosivo, electrocución, lesión mecánica, lesión quirúrgica, lesión térmica, agotamiento, hipoxia, anoxia, pérdida de sangre, accidente cerebrovascular, inflamación, autoinflamación, infección, cicatrización de heridas, desnutrición, adicción a las drogas, sobredosis de drogas u otras lesiones, o estará expuesto a dichas tensiones, una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto, por lo que se previene el daño neurotóxico.

10 Se divulga en el presente documento que elevar los niveles de NAD⁺ mejora el desempeño cognitivo y previene el deterioro neurocognitivo.

Se divulga en el presente documento que elevar los niveles de NAD⁺ trata el dolor y aumenta la resistencia al dolor.

Se divulga en el presente documento que elevar los niveles de NAD⁺ aumenta la actividad voluntaria, la resistencia y el aguante.

15 También se divulga un método para prevenir la toxicidad y el daño a los tejidos neurales durante una enfermedad, estrés psicológico, estrés físico, exposición a productos químicos tóxicos, radiación, choque, choque explosivo, electrocución, lesión mecánica, lesión quirúrgica, lesión térmica, agotamiento, hipoxia, anoxia, pérdida de sangre, accidente cerebrovascular, desnutrición, adicción a las drogas, sobredosis de drogas, cicatrización de heridas, inflamación, infección, exposición a la contaminación, tal como la contaminación del aire y del agua, u otras lesiones.

20 En algunas realizaciones, el daño neurotóxico que se previene es un daño que provoca un deterioro neurocognitivo.

En algunas realizaciones, el daño neurotóxico que se evita es daño que provoca dolor y/o neuropatías periféricas.

En algunas realizaciones, el daño neurotóxico que se previene es el daño que causa inactividad física, letargo o malestar general.

25 En algunas realizaciones, el daño neurotóxico que se previene es el daño que provoca depresión, ansiedad, trastorno de estrés posttraumático, alteración del sueño u otros trastornos del ritmo circadiano, alteración de la salud mental u otros trastornos neuropsicológicos.

También se divulga un método para tratar el dolor y proporcionar resistencia al aumento del dolor.

30 Se divulga en el presente documento que elevar los niveles de NAD⁺ proporciona una protección sólida contra la toxicidad inducida por la quimioterapia en los tejidos neurales sanos, y puede prevenir o tratar las neuropatías periféricas inducidas por la quimioterapia y/o la radioterapia (CIPN), las deficiencias cognitivas inducidas por la quimioterapia y/o la radioterapia (CICI) y la inactividad, letargo, malestar general, ansiedad, depresión, trastornos del sueño u otros trastornos del ritmo circadiano, deterioro de la salud mental u otros trastornos neuropsicológicos inducidos por quimioterapia y/o radioterapia.

35 También se divulga un método para prevenir el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia en un sujeto. El método incluye la etapa de administrar a un sujeto que ha recibido quimioterapia, está recibiendo quimioterapia y/o radioterapia, o se someterá a quimioterapia y/o radioterapia, una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto, por lo que se previene el daño neurotóxico inducido por la quimioterapia.

En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con deterioros cognitivos inducidos por quimioterapia (CICI).

40 En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia y/o radioterapia (CIPN).

En algunas realizaciones, el daño prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con inactividad, letargo o malestar general inducidos por quimioterapia y/o radioterapia.

45 En algunas realizaciones, el daño prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con depresión, ansiedad, alteración del sueño, trastornos del ritmo circadiano, alteración de la salud mental u otros trastornos neuropsicológicos o neuropsiquiátricos inducidos por quimioterapia y/o radioterapia.

50 En algunas realizaciones, el agente se administra antes, al mismo tiempo o después de que se administre al sujeto un agente de quimioterapia. En algunas de tales realizaciones, el agente de quimioterapia se selecciona de un grupo que consiste en cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, altretamina, plicamidina, clorambucilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, carmustina, fotemustina, lomustina, estrepto-zocina, busulfano, dacarbazina, mecloretamina, procarbazona, temozolomida, tioTEPA, uramustina, paclitaxel, docetaxel, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, hexametilmelamina, etopósido, tenipósido, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, cladribina, clofarabina, fludarabina,

- 5 mercaptopurina, tioguanina, capecitabina, citarabina, fluorouracilo, fluxuridina, gemcitabina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, valrubicina, bleomicina, hidroxiaurea, mitomicina, topotecano, irinotecano, ácido aminolevulínico, aminolevulinato de metilo, porfímero de sodio, verteporfina, alitretinoína, altretamina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, bexaroteno, bortezomib, celecoxib, denileucina, diftotox, erlotinib, estramustina, gefitinib, hidroxycarbamida, imatinib, pentostatina, masoprocol, mitotano, pegaspargasa, tretinoína y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, el agente se administra antes, al mismo tiempo o después de la radioterapia.
- 10 En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un precursor de NAD⁺. En algunas de tales realizaciones, el precursor de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en mononucleótido de nicotinamida (NMN), ácido nicotínico, nicotinamida, ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, AICAR, adenosina, adenina, monofosfato de adenosina, un análogo, hetero u homodímero, oligómero o polímero de cualquiera de los anteriores, o una de sus sales.
- En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ se administra a una dosis de entre 0.5 - 5 gramos por día.
- 15 En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, un fragmento enzimáticamente activo de dicha enzima, un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, y un fragmento enzimáticamente activo de dicho ácido nucleico. En algunas de tales realizaciones, la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.
- 20 En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.
- En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un inhibidor de una enzima que consume NAD⁺ tal como CD38 o PARP. En una realización, el agente puede incluir apigenina, luteolina, trifostina 8, así como algunos compuestos desarrollados por GSK: tiozoloquin(az)olin(on)as. Véase Haffner CD et al., J Med Chem, 2015.
- En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.
- 25 La divulgación abarca un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la prevención del daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia en un sujeto.
- También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la prevención de lesiones neurotóxicas.
- También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la prevención del deterioro neurocognitivo y neuropático.
- 30 También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la prevención o tratamiento del dolor, neuropatías y trastornos asociados; y proporcionando una mayor resistencia al dolor, las neuropatías y los trastornos asociados.
- También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en el aumento del desempeño cognitivo.
- 35 También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en el aumento de la actividad voluntaria, la resistencia y el aguante, el uso en la prevención de calambres, temblores, espasmos, parálisis, parálisis neuromuscular, pérdida de la audición, deterioro de la visión, pérdida del gusto, mejora o prevención de la disminución de las habilidades, la marcha y la coordinación.
- También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la prevención o el tratamiento de la disfunción sexual asociada con daño o deterioro de los nervios.
- 40 También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la mejora de la función neuronal y las habilidades motoras.
- En algunas realizaciones, el daño neurotóxico que se previene es el daño que está asociado con deterioro cognitivo inducidos por quimioterapia y/o radioterapia (CICl).
- 45 En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (CIPN).
- En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con inactividad, letargo o malestar inducidos por quimioterapia y/o radioterapia.
- 50 En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con depresión, ansiedad, alteración del sueño, trastorno del ritmo circadiano u otro trastorno psicológico inducido por quimioterapia y/o radioterapia.

- 5 En algunas realizaciones, el agente es un precursor de NAD⁺. En algunas de tales realizaciones, el precursor de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en mononucleótido de nicotinamida (NMN), ácido nicotínico, nicotinamida, ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, AICAR, adenosina, adenina, monofosfato de adenosina, un análogo, hetero u homodímero, oligómero o polímero de cualquiera de los anteriores, o una de sus sales
- En algunas realizaciones, el agente que eleva NAD⁺ es un inhibidor de una enzima que consume NAD⁺, tal como CD38 o una enzima PARP.
- 10 En algunas realizaciones, el agente se selecciona del grupo que consiste en una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, un fragmento enzimáticamente activo de dicha enzima, un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, y un fragmento enzimáticamente activo de dicho ácido nucleico. En algunas de tales realizaciones, la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.
- En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.
- 15 También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la fabricación de un medicamento para prevenir el daño o deterioro neural.
- También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la fabricación de un medicamento para mejorar la función neural, incluida la función neurocognitiva mejorada.
- También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la fabricación de un medicamento para prevenir el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia en un sujeto.
- 20 En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con deterioros cognitivos inducidos por quimioterapia y/o radioterapia (CICI).
- En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (CIPN).
- 25 En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un precursor de NAD⁺. En algunas de tales realizaciones, el precursor de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en mononucleótido de nicotinamida (NMN), ácido nicotínico, nicotinamida, ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, AICAR, adenosina, adenina, monofosfato de adenosina, un análogo, hetero u homodímero, oligómero o polímero de cualquiera de los anteriores, o una de sus sales.
- 30 En algunas realizaciones, el agente se selecciona del grupo que consiste en una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, un fragmento enzimáticamente activo de dicha enzima, un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, y un fragmento enzimáticamente activo de tal ácido nucleico. En algunas de tales realizaciones, la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.
- En algunas realizaciones, el agente es un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.
- 35 También se divulga un método para tratar daño neurotóxico, neuropatía o mejorar la función neuronal en un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto, por lo que se disminuye uno de los síntomas del daño neurotóxico.
- En una realización, el daño neurotóxico tratado es un daño que está asociado con el deterioro cognitivo.
- En una realización, el daño neurotóxico tratado es un daño asociado con neuropatía periférica y/o dolor.
- En una realización, el daño neurotóxico tratado es un daño asociado con inactividad, letargo y malestar general.
- 40 En una realización, el daño neurotóxico tratado es daño que está asociado con depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, alteración del sueño, alteración del ritmo circadiano y otros trastornos neuropsicológicos.
- También se divulga un método para tratar el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia en un sujeto. El método incluye la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto, por lo que se reducen uno o más síntomas de daño neurotóxico inducido por
- 45 quimioterapia.
- En algunas realizaciones, el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia tratado es daño que está asociado con alteraciones cognitivas inducidas por quimioterapia (CICI).
- En algunas realizaciones, el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia tratado es daño que está asociado con neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia (CIPN).

En algunas realizaciones, uno o más síntomas de daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia pueden incluir, sin limitación, una sensación de ardor, una sensación de hormigueo, pérdida de sensibilidad, dificultad para usar los dedos para recoger o sostener objetos, dejar caer objetos, dificultades con el equilibrio, trastabillar o tropezar al caminar, o sensibilidad a la presión o temperatura.

- 5 En una realización, el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con inactividad, letargo y malestar general.

En una realización, el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia tratado es un daño que está asociado con depresión, ansiedad, alteración del sueño, alteración del ritmo circadiano y otros trastornos neuropsicológicos o de salud mental.

- 10 En algunas realizaciones, el agente que eleva NAD⁺ se administra junto con las terapias existentes para el dolor, tales como paracetamol, aspirina, ibuprofeno, opiáceos, para mejorar la eficacia, disminuir la dosis requerida de las terapias para el dolor administradas conjuntamente, o reemplazar algunos agentes en las combinaciones existentes de terapia para el dolor, o proporcionar una mayor resistencia al dolor

- 15 En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un precursor de NAD⁺. En algunas de tales realizaciones, el precursor de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en mononucleótido de nicotinamida (NMN), ácido nicotínico, nicotinamida, ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, AICAR, adenosina, adenina, monofosfato de adenosina, un análogo, hetero u homodímero, oligómero o polímero de cualquiera de los anteriores, o una de sus sales.

- 20 En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un inhibidor de una enzima que consume NAD⁺, tal como CD38 o PARP.

- 25 En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ se administra a una dosis de entre 0.5 - 5 gramos al día. En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, un fragmento enzimáticamente activo de dicha enzima, un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, y un fragmento enzimáticamente activo de dicho ácido nucleico. En algunas de tales realizaciones, la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.

En algunas realizaciones, el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.

En una realización, el sujeto es un mamífero seleccionado del grupo que consta de un caballo de carreras, una mascota de compañía y ganado.

- 30 En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en el tratamiento del daño neuronal en un sujeto.

En una realización, el daño neuronal tratado o prevenido es un daño asociado con el deterioro cognitivo.

En una realización, el daño neuronal tratado o prevenido es un daño asociado con neuropatía periférica y/o dolor.

- 35 En una realización, el daño neuronal tratado o prevenido es un daño asociado con inactividad, letargo y malestar general.

En una realización, el daño neuronal tratado o prevenido es un daño que está asociado con depresión, ansiedad, alteración del sueño, alteraciones del ritmo circadiano, alteración de la salud mental y otros trastornos neuropsicológicos.

- 40 En una realización, el daño neuronal tratado o prevenido es un daño que está asociado con estrés psicológico o emocional y trastornos asociados, tales como el trastorno de estrés posttraumático.

También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la prevención, el tratamiento del dolor y/o el aumento de la resistencia al dolor.

- 45 También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la mejora de la función neuronal en un sujeto, para mejorar el desempeño cognitivo, las habilidades motoras, la actividad voluntaria, el aguante y la resistencia, y proporcionar resistencia al dolor y la neuropatía.

También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en el tratamiento del daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia en un sujeto.

- 50 En algunas realizaciones, el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia tratado es daño que está asociado con deterioros cognitivos inducidos por quimioterapia y/o radioterapia (CICI).

En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia y/o radioterapia (CIPN).

En una realización, el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia que se previene es inactividad, letargo y malestar general.

- 5 En una realización, el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia que se evita es depresión, ansiedad, alteración del sueño, alteración del ritmo circadiano, trastornos de salud mental y otros trastornos neuropsicológicos.

10 En algunas realizaciones, el agente es un precursor de NAD⁺. En algunas de tales realizaciones, el precursor de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en mononucleótido de nicotinamida (NMN), ácido nicotínico, nicotinamida, ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, AICAR, adenosina, adenina, monofosfato de adenosina, un análogo, hetero u homodímero, oligómero o polímero de cualquiera de los anteriores, o una de sus sales

15 En algunas realizaciones, el agente se selecciona del grupo que consiste en una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, un fragmento enzimáticamente activo de dicha enzima, un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, y un fragmento enzimáticamente activo de tal ácido nucleico. En algunas de tales realizaciones, la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.

En algunas realizaciones, el agente es un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.

También se divulga un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia en un sujeto.

- 20 En algunas realizaciones, el daño neurotóxico inducido por quimioterapia y/o radioterapia tratado es daño que está asociado con deterioros cognitivos inducidos por quimioterapia y/o radioterapia (CICI).

En algunas realizaciones, el daño neurotóxico prevenido inducido por quimioterapia y/o radioterapia es daño que está asociado con neuropatías periféricas inducidas por quimioterapia y/o radioterapia (CIPN).

25 En algunas realizaciones, el agente es un precursor de NAD⁺. En algunas de tales realizaciones, el precursor de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en mononucleótido de nicotinamida (NMN), ácido nicotínico, nicotinamida, ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, AICAR, adenosina, adenina, monofosfato de adenosina, un análogo, hetero u homodímero, oligómero o polímero de cualquiera de los anteriores, o una de sus sales

30 En algunas realizaciones, el agente se selecciona del grupo que consiste en una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, un fragmento enzimáticamente activo de dicha enzima, un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, y un fragmento enzimáticamente activo de tal ácido nucleico. En algunas de tales realizaciones, la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.

En algunas realizaciones, el agente es un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.

35 En otra realización, el agente se usa para prevenir, tratar o aumentar la resistencia al dolor y las neuropatías. Los ejemplos no limitantes de esto incluyen exposición química, exposición a radiación, exposición a la luz, heridas, traumatismos, estrés mecánico, estrés térmico, altas temperaturas, bajas temperaturas, quemaduras solares, enfermedades neuropáticas o enfermedades que dan como resultado daño a los nervios.

40 En otra realización, el agente se administra en combinación con o en lugar de analgésicos, tales como paracetamol, aspirina, ibuprofeno u opioides. La administración conjunta con el agente como se divulga en el presente documento se puede usar para reducir la dosis necesaria de analgésicos y/o mejorar la eficacia o reemplazar la necesidad de ciertos analgésicos.

En otra realización, el agente se usa para tratar trastornos neurológicos que dan como resultado pérdida de memoria o deterioro de las funciones cognitivas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia o la enfermedad de Parkinson.

- 45 También se divulga un agente que aumenta NAD⁺ para mejorar la tolerancia al dolor.

También se divulga un agente que aumenta NAD⁺ para el tratamiento de miembros fantasmas.

También se divulga un agente que aumenta NAD⁺ administrado antes, al mismo tiempo, en combinación con, después del tratamiento o en lugar de terapias para el dolor tales como ibuprofeno, aspirina, paracetamol, opioides y otras terapias para el dolor, para el tratamiento del dolor.

- 50 También se divulga un agente que aumenta el NAD⁺ administrado antes, al mismo tiempo, en combinación con, después del tratamiento o en lugar de terapias antiinflamatorias, incluidos, entre otros, corticosteroides seleccionados

del grupo que consiste en dexametasona y metilprednisolona y agentes antiinflamatorios no esteroideos seleccionados del grupo que consiste en ibuprofeno, aspirina, indometacina, inhibidores de la COX-2 y ácido mefenámico para el tratamiento del dolor y las neuropatías.

5 También se divulga un agente que aumenta NAD⁺ para aumentar la actividad física voluntaria, el aguante y la resistencia.

También se divulga un agente que aumenta NAD⁺ para mejorar el desempeño cognitivo, protección contra la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el abuso de sustancias y otros trastornos de salud mental o neuropsicológicos.

También se divulga un agente que aumenta NAD⁺ para prevenir o tratar la neuropatía diabética.

10 También se divulga un agente que aumenta NAD⁺ para prevenir o tratar el abuso de sustancias y la adicción.

También se divulga un agente que aumenta NAD⁺ para prevenir trastornos neurocognitivos o del desarrollo neuronal causados por la exposición a la contaminación, incluida la contaminación del aire, la contaminación del agua y la contaminación de los alimentos.

También se divulga un agente que previene o trata el daño a nervios y neuronas.

15 En una realización, el precursor de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en mononucleótido de nicotinamida (NMN), ácido nicotínico, nicotinamida, ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, AICAR, adenosina, adenina, monofosfato de adenosina, un análogo, hetero u homodímero, oligómero o polímero de cualquiera de los anteriores, o una de sus sales.

20 En una realización, el agente se selecciona del grupo que consiste en una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, un fragmento enzimáticamente activo de dicha enzima, un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, y un fragmento enzimáticamente activo de dicho ácido nucleico.

En una realización, la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.

En una realización, el agente es un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.

Breve descripción de los dibujos

25 Figuras 1A-1D. Se sometieron ratas macho SD a pruebas de referencia antes de la adición de NMN al agua potable (500 mg/L) 24 horas antes y 24 horas después de una única inyección ip. inyección de doxorubicina (4 mg/kg) con o sin administración conjunta de NMN (200 mg/kg). A) Marcha voluntaria en una rueda, seguida de B) la prueba de von Frey para alodinia mecánica (dolor) en el día 3. En el día 8, C) se evaluó la memoria espacial a corto plazo utilizando la nueva prueba de reconocimiento de ubicación. En el día 9, D) se evaluó la memoria de objetos a corto plazo mediante la prueba de reconocimiento de objetos novedosos. n=8, *p<0.05, **p<0.01, ****p<0.0001. Prueba de comparación múltiple de Dunn, ANOVA unidireccional de Kruskal Wallis.

30 Figuras 2A-2B. A) Transferencia Western con etiqueta His para la expresión del transgén NMNAT3-His en el cerebro. B) Respiración mitocondrial de palmitoil-carnitina en tejido (hígado) de transgénicos NMNAT3.

35 Figuras. 3A-3C. A) Ejemplo de diseño experimental para probar la respiración mitocondrial [43], B) Ejemplo de tasas de consumo de trazas de O₂ en un electrodo tipo Clarke, C) cambios en la capacidad respiratoria de las mitocondrias musculares de ratones envejecidos tratados con NMN.

Descripción detallada

I. Definiciones:

40 La frase "un" o "uno, una" entidad como se usa en el presente documento se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos a un compuesto. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar indistintamente en el presente documento.

45 Los términos "opcional" u "opcionalmente" tal como se utilizan en el presente documento significan que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede, pero no necesariamente, ocurrir, y que la descripción incluye instancias en las que ocurre el evento o circunstancia y las instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede estar presente o no, y que la descripción incluye enlaces simples, dobles o triples.

50 El término "neuropatías", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad o condición que involucre neuronas y/o células de soporte, tales como, por ejemplo, glía, células musculares, fibroblastos, etc., y, en particular, aquellas enfermedades o condiciones que involucren daño axonal. El daño axonal puede ser causado por lesión traumática, por lesión no mecánica debido a enfermedades o afecciones, o por lesión o daño inducido químicamente. El resultado de dicho daño puede ser la degeneración o disfunción del axón y la pérdida de actividad neuronal funcional. Las enfermedades y afecciones que producen o están asociadas con dicho daño axonal se encuentran entre un gran número de enfermedades y afecciones neuropáticas. Dichas neuropatías pueden incluir

neuropatías periféricas, neuropatías centrales y combinaciones de las mismas. Además, las manifestaciones neuropáticas periféricas pueden ser producidas por enfermedades enfocadas principalmente en el sistema nervioso central y las manifestaciones del sistema nervioso central pueden ser producidas por enfermedades esencialmente periféricas o sistémicas.

5 El término "neuropatía periférica inducida por quimioterapia" o "CIPN", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una afección progresiva, duradera y, a menudo, irreversible que presenta dolor, entumecimiento, hormigueo y sensibilidad al frío en las manos y los pies (a veces progresa hacia los brazos y las piernas) y el esófago, que afecta entre el 30 y el 40 por ciento de los pacientes que reciben quimioterapia. En CIPN, un medicamento contra el cáncer podría afectar las funciones sensoriales y motoras. Los síntomas generalmente comienzan en las manos y/o los pies
10 y suben por los brazos y las piernas. A veces se siente como un hormigueo o entumecimiento. Otras veces, es más un dolor punzante y/o ardiente o sensibilidad a la temperatura. Puede incluir dolor agudo y punzante. CIPN también puede provocar pérdida de audición, visión borrosa y cambios en el gusto. CIPN puede dificultar la realización de tareas cotidianas normales, como abotonarse una camisa, clasificar monedas en un bolso o caminar. Además, la disfunción de la neurona motora se manifiesta como calambres, dificultad con las actividades motoras finas (por ejemplo, escribir o marcar un teléfono), alteraciones de la marcha, parálisis, espasmos, temblores y debilidad. Se observan alteraciones similares durante la radioterapia.

Los agentes quimioterapéuticos se agrupan comúnmente según su modo de acción y/o el objetivo celular sobre el que actúan. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos pueden categorizarse como agentes interactivos con el ADN (incluidos inhibidores de topoisomerasa, agentes de rotura de cadenas de ADN y aglutinantes del surco menor del ADN), agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes interactivos con la tubulina y agentes hormonales. Los agentes quimioterapéuticos a los que son aplicables los métodos de la presente solicitud pueden seleccionarse de cualquiera de estos ejemplos de grupos, pero no se limitan a ellos. Para una discusión detallada de los agentes quimioterapéuticos y su método de administración, ver Dorr, et al., Cancer Chemotherapy Handbook, segunda edición, páginas 15-34, Appleton y Lang (Connecticut, 1994).

25 Los medicamentos o agentes de quimioterapia asociados con la CIPN incluyen, entre otros, trióxido de arsénico (Trisenox), citarabina (Cytosar-U, Depocyt, genéricos), etopósido, hexametilmelamina (altretamina [Hexalen]), ifosfamida (Ifex, genéricos), metotrexato (Trexall, genéricos), procarbazona (Matulane) y vinblastina, talidomida, las epotilonas como la ixabepilona (Ixempra Kit), los alcaloides de la vinca vincristina y vinblastina, los taxanos paclitaxel y docetaxel, las epotilonas (ixabepilona), la talidomida (Thalomid), la lenalidomida, los inhibidores del proteasoma tales como bortezomib (Velcade) y los medicamentos a base de platino cisplatino, oxaliplatino y carboplatino.

Solo a modo de ejemplo, de acuerdo con los métodos de la divulgación, los agentes quimioterapéuticos pueden seleccionarse de cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, altretamina, plicamidina, clorambucilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, carmustina, fotemustina, lomustina, estreptozocina, busulfano, dacarbazina, mecloretamina, procarbazona, temozolomida, tioTEPA, uramustina, paclitaxel, docetaxel, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, hexametilmelamina, etopósido, tenipósido, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, tioguanina, capecitabina, citarabina, fluorouracilo, fluxuridina, gemcitabina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, valrubicina, bleomicina, hidroxurea, mitomicina, topotecano, irinotecano, ácido aminolevulínico, aminolevulinato de metilo, porfímero sódico, verteporfina, alitretinoína, altretamina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, bexaroteno, bortezomib, celecoxib, denileucina, diftiox, erlotinib, estramustina, gefitinib, hidroxycarbamida, imatinib, pentostatina, masoprocol, mitotano, pegaspargasa y tretinoína.

La aparición de CIPN, y en qué medida, está determinada por la elección del fármaco y/o la radioterapia, la duración del uso, la cantidad total consumida y si el paciente ya tiene neuropatía periférica. Aunque los síntomas son principalmente sensoriales -dolor, hormigueo, entumecimiento, calambres, parálisis neuromuscular y sensibilidad a la temperatura- en algunos casos se ven afectados los nervios motores y, en ocasiones, también el sistema nervioso autónomo.

La CIPN a menudo sigue a la primera dosis de quimioterapia y aumenta en gravedad a medida que continúa el tratamiento, pero esta progresión generalmente se estabiliza al finalizar el tratamiento. Los medicamentos a base de platino son la excepción; con estos medicamentos, la sensación puede continuar deteriorándose durante varios meses después del final del tratamiento y la CIPN puede persistir durante décadas después del tratamiento. Algunos CIPN parecen ser irreversibles. El dolor a menudo se puede aliviar con medicamentos u otro tratamiento, pero el entumecimiento generalmente es resistente al tratamiento.

Uno de los pilares del manejo de la CIPN es la terapia con medicamentos basados en opioides. La terapia con opioides presenta desafíos clínicos tales como adicción a los opioides, síntomas de abstinencia, depresión respiratoria, estreñimiento, mareos, náuseas, vómitos, estreñimiento y dependencia física. Además, la prescripción de terapias con opiáceos presenta oportunidades para el abuso y la actividad delictiva. Las alternativas a las terapias basadas en opioides serían preferibles desde una perspectiva médica, una perspectiva psicológica y desde una perspectiva policial.

La CIPN interrumpe el ocio, el trabajo y las relaciones familiares, y el dolor de la CIPN suele ir acompañado de trastornos del sueño y del estado de ánimo, fatiga y dificultades funcionales. Un estudio estadounidense de 2007 encontró que la mayoría de los pacientes no recordaban que se les dijera que esperaran CIPN, y los médicos que monitoreaban la condición rara vez preguntaban cómo afectaba la vida diaria, sino que se enfocaban en los efectos prácticos tales como la destreza y la forma de andar. No se sabe qué causa la afección, pero el daño en los microtúbulos y las mitocondrias, y los vasos sanguíneos con fugas cerca de las células nerviosas son algunas de las posibilidades que se están explorando.

Los términos "disfunción o deterioro cognitivo inducido por quimioterapia", "CICI", "deterioro cognitivo posterior a la quimioterapia" o "PCCI", tal como se usan en el presente documento, se refieren al deterioro cognitivo que puede resultar del tratamiento con quimioterapia. Aproximadamente el 20-30% de las personas que se someten a quimioterapia experimentan algún nivel de deterioro cognitivo posterior a la quimioterapia.

CICI puede afectar seriamente la calidad de vida y la vida misma en pacientes con cáncer. La CICI puede manifestarse de muchas maneras, incluidos los síndromes de encefalopatía y los estados de confusión, la actividad convulsiva, el dolor de cabeza, las complicaciones cerebrovasculares y los accidentes cerebrovasculares, la pérdida visual, la disfunción cerebelosa y el daño de la médula espinal con mielopatía. Ahora se sabe que, como resultado del tratamiento, un subgrupo de sobrevivientes de cáncer experimenta problemas cognitivos que pueden durar muchos años después de completar la quimioterapia. Los problemas cognitivos incluyen déficit de atención, pérdida de memoria y procesos de pensamiento confusos. Hasta el 70% de los pacientes informan que sus dificultades cognitivas persisten mucho más allá de la duración del tratamiento.

La etiología del deterioro cognitivo inducido por quimioterapia y/o radioterapia es en gran parte desconocida, pero se han sugerido varios mecanismos candidatos, que incluyen estrés oxidativo, alteración de la barrera hematoencefálica (BBB), inflamación de las neuronas, disminución de la neurogénesis, etc.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento", "prevenir" y "prevención" se refieren a todos y cada uno de los usos que remedian una afección o síntomas, previenen el establecimiento de una afección o enfermedad, o previenen, dificultan, retrasan, o revierten la progresión de una condición o enfermedad u otros síntomas indeseables de cualquier manera. Por lo tanto, los términos "tratar" y "prevenir" y similares deben considerarse en su contexto más amplio. Por ejemplo, el tratamiento no implica necesariamente que un paciente sea tratado hasta la recuperación total. De manera similar, en el presente contexto, el tratamiento también incluye dentro de su alcance la reversión del daño nervioso o neuropatía existente, pero no necesariamente la reversión completa del mismo a los niveles normales que se esperarían en ausencia de dicho daño nervioso o neuropatía.

El término "afección asociada con neuropatía", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección asociada con, al menos en parte, daño nervioso, en particular, a las neuronas del sistema nervioso periférico. La afección puede caracterizarse por dicho daño, puede ocurrir como resultado, ya sea directa o indirectamente, de dicho daño o conducir por sí misma a dicho daño nervioso. Por lo general, una "afección asociada a la neuropatía" compartirá al menos un síntoma en común con la neuropatía, generalmente la neuropatía periférica. Dichos síntomas incluyen dolor, pérdida de sensibilidad, incluido entumecimiento, hormigueo o sensación de ardor en las extremidades o extremidades del cuerpo, parestesia, debilidad muscular, una reducción en el reflejo neuromuscular, calambres, parálisis neuromuscular y disfunción sexual.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" significa un animal humano o no humano seleccionado para tratamiento o terapia. Las frases "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad efectiva", tal como se utilizan en el presente documento, significan la cantidad de un agente que es eficaz para producir el efecto terapéutico deseado en al menos una subpoblación de células en un sujeto a un precio razonable.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o bien reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto descrito en el presente documento como útil en los métodos de la divulgación. Mientras que los profármacos normalmente se diseñan para proporcionar un compuesto activo tras la reacción en condiciones biológicas, los profármacos pueden tener una actividad similar a la de un profármaco. Las referencias por Goodman y Gilman ((The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª Ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", pags. 13-15); T. Higuchi y V. Stella (Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series); y Bioreversible Carriers in Drug Design (E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987) que describen profármacos en general. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en dicho componente de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*, en el componente original. Los ejemplos típicos de profármacos se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 y WO 99/33792

Los profármacos se pueden caracterizar por una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en los inhibidores activos *in vivo*.

Los ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, análogos o derivados de los compuestos descritos en el presente documento, que comprenden además fracciones biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres

biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de los compuestos descritos en el presente documento que comprenden fracciones de NO, NO₂, ONO u ONO₂. Los profármacos se preparan usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como los descritos por BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed.)

Como se usa en el presente documento, el término "sal" o "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N+(Cl-4alquilo)₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda formarse por un compuesto de esta invención con un solvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o solvente orgánico, tal como, pero no limitado a, alcoholes, cetonas, ésteres y similares. Tales sales, hidratos, solvatos, etc. y la preparación de los mismos serán evidentes para el experto en la materia; se hace referencia, por ejemplo, a las sales, hidratos, solvatos, etc. descritos en los documentos US 6,372,778, US 6,369,086, US 6,369,087 y US 6,372,733.

Como se usa en el presente documento, el término "precursor de NAD⁺" se refiere a un compuesto precursor que es capaz de incorporarse en NAD⁺ en condiciones fisiológicas. Algunos ejemplos de precursores de NAD⁺ incluyen, entre otros, triptófano, ácido quinolínico, ácido nicotínico, nicotinamida, mononucleótido de nicotinamida (NMN), ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, AICAR, adenosina, adenina, monofosfato de adenosina y análogos, hetero u homodímeros, oligómeros y polímeros de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "mayor nivel de NAD⁺" se refiere a cualquier medio o método que pueda aumentar el nivel de NAD⁺ en un sujeto. Por ejemplo, se puede aumentar el nivel de NAD⁺ en un sujeto mediante la administración al sujeto de una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto. Ejemplos de tales agentes incluyen cualquier precursor de NAD⁺ como se discutió anteriormente y como apreciará un experto en la técnica, tal como NMN o una sal del mismo. Otros ejemplos de agentes pueden incluir una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, tal como o NAMPT, o un fragmento enzimáticamente activo del mismo, o un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, o un fragmento enzimáticamente activo de la misma.

Los niveles de NAD⁺ pueden incrementarse aumentando la actividad de las enzimas involucradas en la biosíntesis de NAD⁺ (síntesis de novo o vías de salvamento). Las enzimas involucradas en la biosíntesis de NAD⁺ tales como nicotinato fosforribosil transferasa 1 (NPT1), pirazinamidas/nicotinamidas 1 (PNC1), mononucleótido de ácido nicotínico adenililtransferasa 1 (NMA1), mononucleótido de ácido nicotínico adenililtransferasa 2 (NMA2), nicotinamida N-metiltransferasa (NNMT), nicotinamida fosforribosil transferasa (NAMPT) o NAMPR1, nicotinato/nicotinamida mononucleótido adenilil transferasa 1 (NMNAT-1) y nicotinamida mononucleótido adenilil transferasa 2 (NMNAT-2), se describen en la patente de los Estados Unidos No. 7,977,049

En una realización, los niveles de NAD⁺ en un sujeto pueden aumentarse administrando a un sujeto un agente que aumenta el nivel de proteína o actividad de las enzimas involucradas en la biosíntesis de NAD⁺ como se discutió anteriormente.

En ciertas realizaciones, los agentes para dichos usos incluyen precursores solubles de NAD⁺ (por ejemplo, triptófano, ácido quinolínico, mononucleótido de nicotinamida, ribósido de nicotinamida y ácido nicotínico), fisetina, quercetina, resveratrol, DOI, hidroxitirosol, pirroloquinolina quinona, metformina, apigenina, luteolina, trifostina 8, berberina, un inhibidor de CD38, SRT-1720 un activador de SIRT1, o un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-XV,

El término "purificado", como se describe en el presente documento, se refiere a la pureza de un compuesto dado. Por ejemplo, un compuesto se "purifica" cuando el compuesto dado es un componente principal de la composición, es decir, tiene una pureza de al menos el 50 % p/p. Por lo tanto, "purificado" abarca al menos 50 % p/p de pureza, al menos 60 % p/p de pureza, al menos 70 % de pureza, al menos 80 % de pureza, al menos 85 % de pureza, al menos 90 % de pureza, al menos 92 % de pureza, al menos 94 % de pureza, al menos 96 % de pureza, al menos 97 % de pureza, al menos 98 % de pureza, al menos 99 % de pureza, al menos 99.5 % de pureza y al menos 99.9 % de pureza, en donde "sustancialmente puro" abarca al menos el 97 % de pureza, al menos el 98 % de pureza, al menos el 99 % de pureza, al menos el 99.5 % de pureza y al menos el 99.9 % de pureza.

El término "metabolito", como se describe en el presente documento, se refiere a un compuesto producido *in vivo* después de la administración a un sujeto que lo necesite.

El término "aproximadamente" significa que el valor numérico mencionado es parte de un intervalo que varía dentro del error experimental estándar.

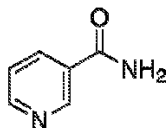
El término "sales", como se describe en el presente documento, se refiere a un compuesto que comprende un catión y un anión, que puede producirse mediante la protonación de una fracción aceptora de protones y/o la desprotonación de una fracción donadora de protones. Cabe señalar que la protonación fracción aceptora de protones da como resultado la formación de una especie catiónica en la que la carga se equilibra con la presencia de un anión fisiológico, mientras que la desprotonación de la fracción donadora de protones da como resultado la formación de una especie aniónica en el que la carga se equilibra con la presencia de un catión fisiológico.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido mucónico y similares o (2) sales de adición de base formadas con las bases conjugadas de cualquiera de los ácidos inorgánicos enumerados anteriormente, en las que las bases conjugadas comprenden un componente catiónico seleccionado entre Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , NH_4^+ , $\text{R}^m\text{-g}^+$, en la que R^m es un alquilo C_{1-3} y g es un número seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4. Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se define en el presente documento, de la misma sal de adición de ácido.

El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones sólidas y líquidas del compuesto activo y un experto en la técnica apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis deseada y los parámetros farmacocinéticos.

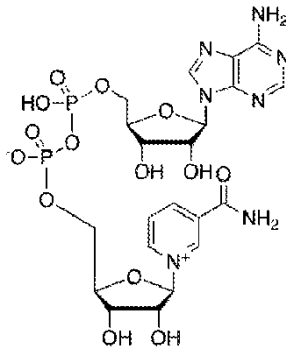
El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica y, en general, es seguro, no tóxico y no es indeseable ni biológicamente ni de otra forma, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

"Nicotinamida", que corresponde a la siguiente estructura,



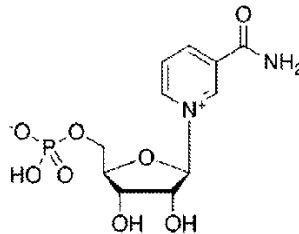
es una de las dos formas principales de la vitamina niacina del complejo B. La otra forma principal de niacina es el ácido nicotínico; sin embargo, la nicotinamida, más que el ácido nicotínico, es el sustrato principal para la biosíntesis del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) en mamíferos, como se analiza en detalle en el presente documento. La nicotinamida, además de ser conocida como niacinamida, también se conoce como 3-piridinacarboxamida, piridina-3-carboxamida, amida del ácido nicotínico, vitamina B3 y vitamina PP. La nicotinamida tiene una fórmula molecular de $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ y su peso molecular es de 122.13 Daltons. La nicotinamida está disponible comercialmente a partir de una variedad de fuentes.

El "dinucleótido de nicotinamida y adenina" (NAD), que corresponde a la siguiente estructura,

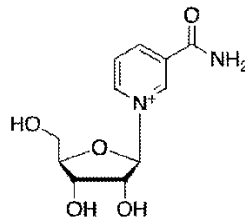


- 5 se produce a partir de la conversión de nicotinamida en NMN, que es catalizada por Nampt, y la posterior conversión de NMN en NAD, que es catalizada por Nmnat. El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) tiene una fórmula molecular de $C_{21}H_{27}N_7O_{14}P_2$ y un peso molecular de 663.43. El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) está disponible comercialmente de fuentes tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo.). El dinucleótido de nicotinamida y adenina existe en dos formas, una forma oxidada y una forma reducida abreviadas como NAD^+ y NADH respectivamente.

El "Mononucleótido de nicotinamida" (NMN), que corresponde a la siguiente estructura,

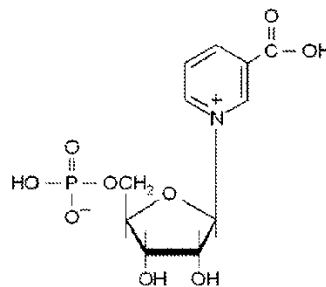


- 10 se produce a partir de la nicotinamida en la ruta de biosíntesis de NAD, una reacción catalizada por Nampt. NMN se convierte además en NAD en la ruta de biosíntesis de NAD, una reacción que es catalizada por Nmnat. El mononucleótido de nicotinamida (NMN) tiene una fórmula molecular de $C_{11}H_{15}N_2O_8P$ y un peso molecular de 334.22. El mononucleótido de nicotinamida (NMN) está disponible comercialmente de fuentes tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, Mo.).
- 15 El "ribósido de nicotinamida" (NR), que corresponde a la siguiente estructura,

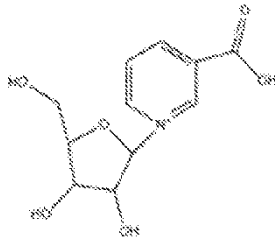


se caracteriza y se sintetiza como se describe, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos No. 8,106,184.

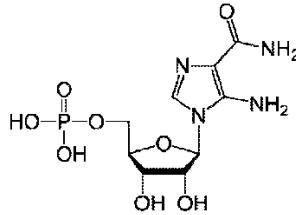
El "mononucleótido de ácido nicotínico" (NaMN) corresponde a la siguiente estructura:



- 20 El "ribósido de ácido nicotínico" (NaR) corresponde a la siguiente estructura:



El "ribonucleótido de 5-aminoimidazol-4-carboxamida" (AICAR), que corresponde a la siguiente estructura,



es un precursor del dinucleótido de adenina (AMP).

- 5 II. El aumento del nivel de NAD⁺ previene la neuropatía periférica y los déficits cognitivos inducidos por quimioterapia y/o radioterapia a corto y largo plazo durante la administración de quimioterapia

La quimioterapia y la radioterapia son componentes cruciales del tratamiento contra el cáncer y han llevado a un aumento espectacular de las tasas de supervivencia en muchos tipos de cáncer. Si bien es eficaz para eliminar las células cancerosas, un factor limitante clave en el tratamiento es el hecho de que los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia tienen una toxicidad generalizada en los tejidos sanos de todo el cuerpo, incluidos el cerebro y el sistema nervioso. A corto plazo, esto conduce a neuropatías dolorosas, fatiga y alteraciones neuropsicológicas, que comúnmente se prolongan años después del tratamiento. Por lo tanto, prevenir y tratar las neuropatías y los trastornos neuropsicológicos causados por la quimioterapia y/o la radioterapia es un objetivo fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer y mejorar sus resultados de salud a largo plazo.

15 La pérdida de NAD⁺ inducida por quimioterapia y/o radioterapia puede conducir a una alteración de la expresión génica, la función mitocondrial y una capacidad metabólica reducida que puede ser la base de los trastornos neuropsicológicos y el dolor neuropático que resulta de la quimioterapia contra el cáncer. Esta disminución de NAD⁺ y la subsiguiente disfunción metabólica y epigenética se pueden rescatar mediante el tratamiento con el mononucleótido de nicotinamida (NMN) precursor de NAD⁺ permeable a las células. Los datos preliminares de los solicitantes muestran que el tratamiento breve con NMN rescata las deficiencias neurocognitivas causadas por la doxorubicina quimioterapéutica antraciclina, que incluyen deterioro de la memoria, disminución de la actividad voluntaria y alodinia mecánica.

También se divulga un método para prevenir o tratar la neuropatía periférica inducida por quimioterapia y/o radioterapia a corto y largo plazo y los déficits cognitivos durante la administración de quimioterapia mediante el aumento de nivel NAD⁺ en un sujeto. Los solicitantes encontraron que el aumento del nivel de NAD⁺ en un sujeto puede conducir a la prevención o tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia a corto y largo plazo. A modo de ejemplo, los solicitantes demuestran que administrar un precursor de NAD⁺ (es decir, NMN) para aumentar el nivel de NAD⁺ en un sujeto podría conducir a la prevención o el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia a corto y largo plazo.

En el método divulgado para prevenir o tratar la neuropatía periférica inducida por quimioterapia y/o radioterapia y los déficits cognitivos en un sujeto que lo necesita durante la administración de quimioterapia y/o radioterapia que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

En una realización, el agente es un precursor de NAD⁺. En una realización específica, el precursor de NAD⁺ es NMN o una sal del mismo, el Ejemplo 1 y la Figura 1 mostraron que el precursor NMN de NAD⁺ es eficaz en el tratamiento y la prevención de alteraciones de la memoria, inactividad y alodinia causadas por la doxorubicina. Como se muestra en la Figura 1, una dosis única de doxorubicina provocó defectos neurocognitivos, entre ellos, reducción del deseo de correr voluntariamente en la rueda, aumento del dolor y reducción de la memoria espacial a corto plazo. Sorprendentemente, la administración de NMN redujo los efectos de la doxorubicina en todas estas mediciones, lo que confirma que el tratamiento con NMN puede al menos aliviar los defectos neurocognitivos causados por el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

El método divulgado puede incluir el uso de cualquier otro precursor de NAD⁺ para aumentar el nivel de NAD⁺. Por ejemplo, se podría administrar a un sujeto cualquier otro precursor de NAD⁺ apreciado por un experto en la materia para aumentar el nivel de NAD⁺ en el sujeto. Algunos ejemplos de los precursores de NAD⁺ pueden incluir triptófano,

ácido quinolínico, ácido nicotínico, nicotinamida, mononucleótido de nicotinamida (NMN) y ribósido de nicotinamida (NR).

En una realización, los precursores adicionales de NAD⁺ pueden formarse a partir de la dimerización, la oligomerización y la polimerización de otro precursor conocido de NAD⁺, por ejemplo, NMN

- 5 El método divulgado también puede incluir el uso de cualquier otro agente para aumentar el nivel de NAD⁺. En una realización, un agente es una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, o un fragmento enzimáticamente activo de la misma, o un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, o un fragmento enzimáticamente activo de la misma. Por ejemplo, se puede aumentar el nivel NAD⁺ en un sujeto mediante la administración de una cantidad efectiva de una enzima implicada en la biosíntesis de NAD⁺, o un fragmento enzimáticamente activo de la misma, o un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, o un fragmento enzimáticamente activo de la misma.

- 10 Las enzimas involucradas en la biosíntesis de NAD⁺ pueden incluir nicotinato fosforribosil transferasa 1 (NPT1), pirazinamidasa/nicotinamidasa 1 (PNC1), mononucleótido de ácido nicotínico adenililtransferasa 1 (NMA1), mononucleótido de ácido nicotínico adenililtransferasa 2 (NMA2), nicotinamida N-metiltransferasa (NNMT),
15 nicotinamida fosforribosil transferasa (NAMPT) o (NAMPRT), nicotinato/mononucleótido de nicotinamida adenilil transferasa 1 (NMNAT-1), mononucleótido de nicotinamida adenilil transferasa 2 (NMNAT-2) y mononucleótido de nicotinamida adenilil transferasa 3 (NMNAT-3) como se describe en el documento US 7,977,049

- 20 Los niveles de NAD⁺ pueden incrementarse aumentando la actividad de las enzimas involucradas en la biosíntesis de NAD⁺ (síntesis de novo o vías de salvamento). Por lo tanto, en una realización, el agente de la presente invención puede ser cualquier sustancia que sea capaz de aumentar la actividad de las enzimas relacionadas. Por ejemplo, el agente puede ser cualquiera de los activadores conocidos en la técnica para activar las enzimas relacionadas.

Cualquier medio para aumentar el nivel de NAD⁺ puede usarse para prevenir o tratar la neuropatía periférica inducida por quimioterapia y/o radioterapia a corto y largo plazo y los déficits cognitivos durante la administración de quimioterapia y/o radioterapia.

- 25 En una realización, los síntomas de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia y/o radioterapia (CIPN) pueden incluir, entre otros, ardor, hormigueo (sensación de "alfileres y agujas"), pérdida de sensibilidad (puede ser entumecimiento o simplemente menor capacidad para sensación de presión, tacto, calor o frío), problemas para usar los dedos para levantar o sostener cosas, dejar caer cosas, problemas de equilibrio, problemas al caer o tropezar al caminar, dolor por presión o temperatura más de lo normal (principalmente por frío; esto se llama sensibilidad al frío),
30 encogimiento de los músculos, debilidad muscular, dificultad para tragar, estreñimiento, dificultad para orinar, cambios en la presión arterial, alteración de la velocidad de conducción nerviosa con disminución o ausencia de reflejos, calambres, parálisis neuromuscular y disfunción sexual. Varios de estos síntomas también están asociados con la desregulación de la señalización del calcio.

- 35 En una realización, los síntomas típicos de tales neuropatías periféricas pueden incluir debilidad, entumecimiento, parestesia (sensaciones anormales como ardor, cosquilleo, pinchazos u hormigueo), disfunción sexual y dolor en brazos, manos, piernas y/o pies. La neuropatía también puede estar asociada con disfunción mitocondrial. Tales neuropatías pueden exhibir niveles de energía disminuidos, es decir, niveles disminuidos de NAD⁺ y ATP.

- 40 En una realización específica, los síntomas de CIPN pueden incluir alodinia táctil y fría, hiperalgesia mecánica y térmica, pérdida de memoria a corto o largo plazo, dificultad en la cognición espacial, dificultad en la función ejecutiva o pérdida de la memoria de trabajo.

El uso de agentes de quimioterapia y/o radioterapia es bien conocido por un experto en la técnica.

- 45 Para prevenir o tratar la CIPN y los déficits cognitivos en un sujeto durante la administración de quimioterapia y/o radioterapia, el agente de la presente invención se puede administrar al sujeto simultáneamente con la administración de un agente de quimioterapia o inmediatamente después de la administración de un agente de quimioterapia, o un período de tiempo después de completar la quimioterapia y/o radioterapia.

En una realización, se puede coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la presente invención con el agente de quimioterapia.

- 50 En otra realización, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la presente invención justo después de la administración del agente de quimioterapia. Por el término "inmediatamente después", se entiende que el agente se administra a un sujeto cuando el sujeto todavía está bajo tratamiento de quimioterapia.

En otra realización, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la presente invención después de que haya cesado el tratamiento de quimioterapia, para evitar la posibilidad de que estos agentes interfieran con la eficacia de la quimioterapia o aumenten el crecimiento tumoral.

En otra realización, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la presente invención a supervivientes de cáncer con problemas neuropáticos o cognitivos persistentes a largo plazo.

5 Se divulga una composición o una formulación que comprende un agente que es capaz de aumentar el nivel de NAD⁺ en el sujeto. Tal composición o formulación incluye adicionalmente un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un excipiente, vehículo, diluyente y medio equivalente; y un compuesto como se describe en el presente documento o como apreciará un experto en la técnica.

10 Se divulga una composición o una formulación para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades o condiciones de salud divulgadas en el presente documento. La composición o formulación incluye un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un excipiente, vehículo, diluyente y medio equivalente; y un compuesto como se describe en el presente documento o como apreciará un experto en la técnica.

II. El aumento del nivel de NAD⁺ revierte los trastornos neurocognitivos preexistentes inducidos por quimioterapia y/o radioterapia

15 También se divulga un método para tratar y revertir los déficits cognitivos y de CIPN preexistentes mediante el aumento del nivel de NAD⁺ en un sujeto.

Además de prevenir o tratar la CIPN a corto y largo plazo y los déficits cognitivos durante la administración de quimioterapia y/o radioterapia, los solicitantes prevén que aumentar el nivel de NAD⁺ también podría tratar o revertir la CIPN preexistente y los déficits cognitivos en un sujeto.

20 En una realización, un método para tratar o revertir los déficits cognitivos y de CIPN preexistentes en un sujeto que lo necesita comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de un agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.

En una realización, el agente es cualquier precursor de NAD⁺ como se discutió anteriormente o como apreciará un experto en la técnica.

En una realización específica el precursor de NAD⁺ es NMN o una de sus sales.

25 En una realización, el agente es una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, o un fragmento enzimáticamente activo de la misma, o un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, o un fragmento enzimáticamente activo de la misma. La enzima puede ser cualquiera de las enzimas analizadas anteriormente o apreciadas por un experto en la técnica.

En una realización específica, la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.

30 En una realización, el agente también puede ser un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.

En una realización, el sujeto es un ser humano.

35 Para prevenir o tratar CIPN preexistentes y los déficits cognitivos en un sujeto, el agente de la presente invención puede administrarse al sujeto después de la administración de un agente de quimioterapia o radioterapia. Preferiblemente, el agente de la presente invención se puede administrar después del tratamiento de quimioterapia o radioterapia.

Se divulga una composición o una formulación que comprende un agente que es capaz de aumentar el nivel de NAD⁺ en el sujeto. Tal composición o formulación incluye un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un excipiente, vehículo, diluyente y medio equivalente; y un compuesto como se describe en el presente documento o como apreciará un experto en la técnica.

40 Se divulga una composición o una formulación para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades o condiciones de salud divulgadas en el presente documento. La composición o formulación incluye un medio farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un excipiente, vehículo, diluyente y medio equivalente; y un compuesto como se describe en el presente documento o como apreciará un experto en la técnica.

45 III. El aumento de NAD⁺ trata el dolor

50 Se divulga un método para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la presente invención para tratar o prevenir el dolor agudo o crónico, incluido el dolor neuropático, ya sea solo o en combinación con tratamientos existentes para el dolor. El dolor puede ser inducido por factores que incluyen, entre otros, la exposición a ciertos productos farmacéuticos (por ejemplo, quimioterapia), radiación, exposición química, heridas, quemaduras, quemaduras solares, choque, choque explosivo, electrocución, inflamación, infección, cicatrización de heridas, alta temperatura, baja temperatura, estrés mecánico, cirugía, enfermedades neuropáticas, desnutrición, drogadicción, sobredosis de drogas o enfermedades que resultan en neuropatía y/o dolor.

En otra realización, el agente puede usarse para tratar el dolor en combinación o en lugar de analgésicos, como paracetamol, aspirina, ibuprofeno u opioides. La coadministración con el agente como se divulga en el presente documento se puede usar para reducir la dosis necesaria de analgésicos y/o mejorar la eficacia o reemplazar la necesidad de ciertos analgésicos.

- 5 En otra realización, el agente se usa para proporcionar resistencia al dolor.

IV. El aumento de NAD⁺ trata los déficits cognitivos y mejora la función neurocognitiva

También se divulga un método para mejorar la memoria y mejorar la función cognitiva en individuos sanos o discapacitados. Los ejemplos no limitantes de la función cognitiva incluyen la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva, la capacidad de atención y concentración, la memoria verbal, la memoria visual y la memoria espacial.

- 10 También se divulga un método para tratar cualquier enfermedad relacionada con déficits cognitivos. Algunos ejemplos de enfermedades se enumeran a continuación. Sin embargo, los solicitantes prevén que la presente invención es aplicable a cualquier enfermedad por déficit cognitivo como apreciará un experto en la materia. Específicamente, la presente invención proporciona un método para tratar alteraciones en la función cognitiva, cuyos ejemplos no limitativos incluyen velocidad de procesamiento, función ejecutiva, capacidad de atención y concentración, memoria verbal, memoria visual y memoria espacial.

También se divulga un método para prevenir y/o tratar trastornos neurocognitivos y/o del neurodesarrollo causados por la exposición a la contaminación, tal como la contaminación del aire (por ejemplo, partículas PM 2.5 y PM 10), la contaminación del agua y la contaminación de los alimentos.

- 20 También se divulga un método para prevenir y/o tratar los déficits neurocognitivos y los trastornos de salud mental causados por el estrés psicológico, tal como el servicio en combate, la policía y otros entornos que pueden causar un trastorno de estrés postraumático.

También se divulga un método para prevenir y/o tratar el abuso de sustancias y/o la adicción.

El temblor esencial (ET) es el trastorno del movimiento más común. Es un síndrome caracterizado por un temblor postural y/o cinético lentamente progresivo, que suele afectar a ambas extremidades superiores.

- 25 La enfermedad de Parkinson (PD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo asociado con una pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia. Es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebro, fuertemente asociada con la edad avanzada. Con el tiempo, las personas con la enfermedad pierden la capacidad de pensar y razonar con claridad, juzgar situaciones, resolver problemas, concentrarse, recordar información útil, cuidarse e incluso hablar. Varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, ejercen su impacto biológico en el cerebro. En algunas realizaciones, los dímeros, oligómeros y polímeros divulgados liberan compuestos libres que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BBB).

- 30 La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno hereditario autosómico dominante incurable de inicio en la edad adulta asociado con la pérdida de células dentro de un subconjunto específico de neuronas en los ganglios basales y la corteza.

La ataxia se define como la incapacidad para mantener una postura normal y un movimiento fluido. Los síntomas y signos neurológicos como convulsiones y trastornos del movimiento (por ejemplo, distonía, corea) pueden acompañar a la ataxia.

- 35 La ataxia se define como la incapacidad para mantener una postura normal y un movimiento fluido. Los síntomas y signos neurológicos como convulsiones y trastornos del movimiento (por ejemplo, distonía, corea) pueden acompañar a la ataxia.

La catatonia es un estado de aparente falta de respuesta a los estímulos externos en una persona que aparentemente está despierta. La epilepsia se define como una condición crónica caracterizada por convulsiones espontáneas y recurrentes; la convulsión se define como un evento clínico asociado con una descarga neuronal hipsincrónica transitoria.

- 40 La catatonia es un estado de aparente falta de respuesta a los estímulos externos en una persona que aparentemente está despierta. La epilepsia se define como una condición crónica caracterizada por convulsiones espontáneas y recurrentes; la convulsión se define como un evento clínico asociado con una descarga neuronal hipsincrónica transitoria.

El síndrome neuroléptico maligno (NMS) se refiere a la combinación de hipertermia, rigidez y desregulación autonómica que puede ocurrir como una complicación grave del uso de fármacos antipsicóticos.

- 45 La corea es un movimiento anormal involuntario, caracterizado por un movimiento abrupto, breve, no rítmico y no repetitivo de cualquier miembro, a menudo asociado con muecas faciales sin patrón. Corea gravídica (CG) es el término que se le da a la corea que ocurre durante el embarazo.

Las características clínicas de la degeneración ganglionar basal cortical (CBGD) incluyen demencia progresiva, parkinsonismo y apraxia de las extremidades. La disfunción de las vías del sistema nervioso central o periférico puede causar disfunción autonómica.

- 50 Las características clínicas de la degeneración ganglionar basal cortical (CBGD) incluyen demencia progresiva, parkinsonismo y apraxia de las extremidades. La disfunción de las vías del sistema nervioso central o periférico puede causar disfunción autonómica.

La distonía es un síndrome de contracciones musculares sostenidas, que generalmente produce movimientos retorcidos y repetitivos o posturas anormales. El calambre del escritor es una forma de distonía focal específica de la tarea.

5 El retraso mental (MR) es una condición en la que la capacidad intelectual se limita significativamente. La discapacidad del desarrollo describe una condición que limita la capacidad de un individuo para realizar actividades y roles como se espera en un determinado entorno social. Con frecuencia, el MR y las discapacidades del desarrollo están presentes simultáneamente como consecuencia del daño cerebral.

10 La neuroacantocitosis es una enfermedad neurológica progresiva caracterizada por trastornos del movimiento, cambios de personalidad, deterioro cognitivo, neuropatía axonal y convulsiones. La mayoría de los pacientes tienen acantocitosis en el frotis de sangre periférica en algún momento durante el curso de la enfermedad.

15 La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) y la paraplejía espástica tipo 2 ligada al cromosoma X (SPG2) se encuentran en los extremos opuestos de un espectro clínico de enfermedades ligadas al cromosoma X causadas por mutaciones del mismo gen, el gen de la proteína proteolípica 1 (PLP1), y que resulta en la mielinización defectuosa del sistema nervioso central (SNC). Los signos clínicos suelen incluir alguna combinación de nistagmo, estridor, cuadriparesia espástica, hipotonía, deterioro cognitivo, ataxia, temblor y leucoencefalopatía difusa en las imágenes de resonancia magnética.

La parálisis supranuclear progresiva (PSP), también conocida como síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, es una enfermedad neurodegenerativa que afecta la cognición, los movimientos oculares y la postura.

20 La degeneración estriado nigral (SND) es una enfermedad neurodegenerativa que representa una manifestación de la atrofia multisistémica (MSA). Las otras manifestaciones son el síndrome de Shy-Drager (por ejemplo, predomina la insuficiencia autonómica) y la degeneración olivopontocerebelosa esporádica (sOPCA, predomina en el cerebelo).

25 El accidente cerebrovascular isquémico ocurre debido a una pérdida de suministro de sangre a una parte del cerebro, iniciando la cascada isquémica. El tejido cerebral deja de funcionar si se le priva de oxígeno durante más de 60 a 90 segundos y después de unas pocas horas sufrirá una lesión irreversible que posiblemente lleve a la muerte del tejido, es decir, un infarto. La aterosclerosis puede interrumpir el suministro de sangre al estrechar la luz de los vasos sanguíneos, lo que conduce a una reducción del flujo sanguíneo, provocando la formación de coágulos de sangre dentro del vaso o liberando lluvias de pequeños émbolos a través de la desintegración de las placas ateroscleróticas. El infarto embólico ocurre cuando los émbolos se forman en otra parte del sistema circulatorio, típicamente en el corazón como consecuencia de la fibrilación auricular, o en las arterias carótidas. Estos se desprenden, ingresan a la circulación cerebral, luego se alojan y ocluyen los vasos sanguíneos del cerebro.

30

Debido a la circulación colateral, dentro de la región del tejido cerebral afectada por la isquemia existe un espectro de gravedad. Por lo tanto, parte del tejido puede morir inmediatamente, mientras que otras partes solo pueden lesionarse y podrían recuperarse potencialmente. El área de isquemia donde el tejido podría recuperarse se denomina penumbra isquémica.

35 A medida que el oxígeno o la glucosa se agotan en el tejido cerebral isquémico, falla la producción de compuestos de fosfato de alta energía, tales como trifosfato de adenina (ATP), lo que lleva a la falla de los procesos dependientes de la energía necesarios para la supervivencia de las células del tejido. Esto desencadena una serie de eventos interrelacionados que dan como resultado lesiones y muertes celulares. Estos incluyen la falla de las mitocondrias, lo que puede conducir aún más al agotamiento de la energía y puede desencadenar la muerte celular debido a la apoptosis. Otros procesos incluyen la pérdida de la función de bomba de iones de membrana que conduce a desequilibrios electrolíticos en las células cerebrales. También se produce la liberación de neurotransmisores excitatorios, que tienen efectos tóxicos en concentraciones excesivas.

40

45 La lesión de la médula espinal, o mielopatía, es una alteración de la médula espinal que provoca la pérdida de sensibilidad y movilidad. Los dos tipos comunes de lesión de la médula espinal son: Traumatismos: accidentes automovilísticos, caídas, disparos, accidentes de buceo, etc. Enfermedades: poliomielitis, espina bífida, tumores, ataxia de Friedreich, etc. Es importante señalar que no es necesario que la médula espinal esté completamente seccionada para que haya pérdida de función. De hecho, la médula espinal permanece intacta en la mayoría de los casos de lesión de la médula espinal.

50 La lesión cerebral traumática (TBI), lesiones traumáticas en el cerebro, también llamada lesión intracraneal, o simplemente lesión en la cabeza, ocurre cuando un trauma repentino causa daño cerebral. La lesión cerebral traumática puede ser el resultado de una lesión craneal cerrada o una lesión craneal penetrante y es uno de los dos subconjuntos de lesión cerebral adquirida (ABI). El otro subconjunto es la lesión cerebral no traumática (es decir, accidente cerebrovascular, meningitis, anoxia). Las partes del cerebro que pueden dañarse incluyen los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tronco encefálico. Los síntomas de una lesión cerebral traumática pueden ser leves, moderados o graves, según la extensión del daño cerebral. El resultado puede ser cualquier cosa, desde una recuperación completa hasta una discapacidad permanente o la muerte. Un coma también puede afectar el cerebro de un niño. El daño de TBI puede ser focal, confinado a un área del cerebro, o difuso, involucrando más de un área del cerebro. El traumatismo difuso del encéfalo suele asociarse con conmoción cerebral (una sacudida del encéfalo

55

en respuesta a un movimiento repentino de la cabeza), lesión axonal difusa o coma. Las lesiones localizadas pueden estar asociadas con manifestaciones neuroconductuales, hemiparesia u otros déficits neurológicos focales.

5 Otro ataque al cerebro que puede causar lesiones es la anoxia. La anoxia es una condición en la que hay una ausencia de suministro de oxígeno a los tejidos de un órgano, incluso si hay un flujo de sangre adecuado al tejido. La hipoxia se refiere a una disminución en el suministro de oxígeno en lugar de una ausencia total de oxígeno, y la isquemia es un suministro inadecuado de sangre, como se observa en los casos en los que el cerebro se hincha. En cualquiera de estos casos, sin el oxígeno adecuado, se desencadena una cascada bioquímica llamada cascada isquémica, y las células del cerebro pueden morir en varios minutos. Este tipo de lesión se observa a menudo en víctimas que casi se ahogan, en pacientes con infarto (particularmente aquellos que han sufrido un paro cardíaco, o en personas que sufren una pérdida significativa de sangre por otras lesiones que luego causan una disminución en el flujo de sangre al cerebro debido a choque circulatorio (hipovolémico). Las afecciones relacionadas, como las que se producirían con la cicatrización grave de heridas o el sangrado (por ejemplo, la supresión de la tormenta de citoquinas del Ébola) también pueden tratarse con los agentes divulgados.

10 El deterioro cognitivo posterior a la quimioterapia se caracteriza por déficits neurocognitivos temporales o de larga duración, que incluyen pérdida de memoria, disminución de la velocidad de procesamiento, pérdida de la función ejecutiva y reducciones generales del coeficiente intelectual. Estos problemas son ampliamente aplicables a los pacientes que reciben quimioterapia, y son problemas particulares para los pacientes que tienen o están recibiendo quimioterapia durante fases importantes del desarrollo (por ejemplo, la infancia).

15 V. El aumento de NAD⁺ mejora la actividad voluntaria, el letargo, el malestar general y los trastornos de salud mental
20 En una realización, los agentes divulgados pueden usarse para aumentar la actividad física voluntaria en un individuo sano.

Los agentes divulgados pueden usarse para aumentar el aguante físico y la resistencia en un ser humano o un animal en estado sano, afectado por una enfermedad o lesionado.

Los agentes divulgados pueden usarse para tratar la depresión o síntomas similares a la depresión.

25 En otra realización, los agentes divulgados pueden usarse para prevenir o tratar la inactividad, el letargo y el malestar general en un individuo afectado que lo necesite. Los ejemplos no limitantes incluyen pacientes que sufren náuseas, enfermedades, lesiones, trastorno de estrés postraumático o trastornos de salud mental.

Los agentes divulgados pueden usarse para prevenir o tratar la depresión o síntomas similares a la depresión, incluido el aumento del riesgo de lesiones autoinflingidas.

30 Los agentes divulgados pueden usarse para prevenir o tratar conductas adictivas como el abuso de sustancias.

Los agentes divulgados pueden usarse para prevenir o tratar el desarrollo social deteriorado, incluida la comunicación verbal y no verbal.

En otro ejemplo, los agentes divulgados pueden usarse para tratar trastornos psicológicos y de salud mental tales como depresión, ansiedad, trastornos de estrés postraumático, alteración del sueño, trastornos del ritmo circadiano.

35 En otra realización, los agentes divulgados pueden usarse para tratar la inactividad, el letargo, el malestar general y la depresión inducidos por la quimioterapia.

VI. Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

Formulaciones farmacéuticas.

40 Los agentes divulgados pueden formularse con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Las tabletas pueden contener excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando están destinadas a una administración distinta a la oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes como los expuestos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los posibles excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía 45 opcionalmente de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10.

Los agentes divulgados pueden formularse con vehículos de liberación lenta, tales como celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, dextrano, ácido hialurónico y similares.

50 Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo, como se definió anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y,

opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. El o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

5 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

10 Las formulaciones de los agentes divulgados adecuados para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; tal como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede administrar como bolo, electuario o pasta.

15 Una tableta se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, activo de superficie o agente dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas se
20 pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se formulan opcionalmente para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con
25 una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizador o estabilizadores forman la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la llamada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

30 Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para usar en la formulación de la invención incluyen Tween^{MC} 60, Span^{MC} 80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas
35 deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche, lavable y de consistencia adecuada para evitar derrames de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tal como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas.
40 Alternativamente, se utilizan lípidos de alto punto de fusión como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas de los agentes divulgados pueden comprender una combinación de uno o más de dichos compuestos junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente,
45 otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se usa para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes
50 saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar un sabor agradable al paladar. Son aceptables las tabletas que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material retardador de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tal como un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más saborizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

15 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.

20 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los divulgados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como el aceite de oliva o el aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como la parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tal como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un agente emoliente, un conservante, un saborizante o un colorante.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable por vía parenteral, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparado como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se pueden emplear convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico también pueden usarse en la preparación de inyectables.

45 La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones totales (peso: peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

55 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en los ojos también incluyen gotas para los ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20 %, ventajosamente de 0.5 a 10 % y particularmente aproximadamente 1.5 % p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el

ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

- 5 Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0.1 a 500 micras, tal como 0.5, 1, 30, 35, etc., que se administran por inhalación rápida a través de las fosas nasales o por inhalación a través de la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones por VHC como se describe a continuación.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos que se sabe que son apropiados en la técnica.

- 15 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

- 20 Las formulaciones se pueden presentar en envases de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, como se indicó anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

- 30 La divulgación proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.

Los vehículos veterinarios son materiales útiles con el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que, por lo demás, son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

- 35 Los agentes divulgados se utilizan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en los que la liberación del ingrediente activo está controlada y regulada para permitir una dosificación con menor frecuencia o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo dado. En un ejemplo no limitativo, el tamaño de los oligómeros y polímeros divulgados, que puede estar inversamente correlacionado con la tasa de liberación del monómero terapéutico, puede seleccionarse usando cromatografía de exclusión por tamaño, filtración a través de membranas, centrifugación u otros métodos.

- 45 La dosis efectiva del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la condición que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se usa profilácticamente (dosis más bajas) o contra una infección viral activa, el método de administración y la formulación farmacéutica, y será determinado por el médico utilizando estudios de escalamiento de dosis convencionales. Puede esperarse que sea de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; lo más típico, de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal variará de 1 mg a 1000 mg, preferiblemente entre 5 mg y 500 mg, y puede adoptar la forma de dosis únicas o múltiples.

Vías de administración.

- 55 Uno o más de los agentes divulgados (denominados en el presente documento como los ingredientes activos) se administran por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del

receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que son biodisponibles por vía oral y se pueden dosificar por vía oral.

5 En otra realización, uno de los agentes más divulgados se administra durante la cirugía, mediante aplicación tópica en las áreas deseadas, administración intratecal, baño de tejidos en los agentes divulgados o colocación quirúrgica de un dispositivo, gel o matriz de liberación lenta.

VII. Descripción de ejemplos de realizaciones seleccionadas (ejemplos)

10 Los siguientes ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera. De hecho, varias modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y los siguientes ejemplos y estarán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1:

El precursor de NAD⁺ NMN es eficaz en el tratamiento y la prevención de las alteraciones de la memoria, la inactividad y la alodinia causadas por la doxorubicina.

15 En este ejemplo, la estrategia es elevar los niveles de NAD⁺ durante el tratamiento de quimioterapia mediante la administración a los animales con un precursor conocido de NAD⁺ permeable a las células como mononucleótido de nicotinamida (NMN). NMN es un compuesto benigno que se encuentra dentro de cada célula del cuerpo y se convierte en NAD⁺ en una sola etapa por enzimas NMNAT (NMNAT1-3) localizadas en el núcleo, citoplasma/cuerpos de Golgi y mitocondrias, respectivamente. Dadas las investigaciones previas sobre la pérdida de memoria inducida por la quimioterapia [11-15, 37, 38], se determinó si la NMN podría mejorar los déficits neurocognitivos causados por la doxorubicina, una antraciclina quimioterapéutica de uso común. Como era de esperar, una dosis única de doxorubicina causó defectos neurocognitivos que incluían la reducción de la marcha voluntaria de la rueda, aumento del dolor y reducción de la memoria espacial a corto plazo (Fig. 1). Sorprendentemente, la administración de NMN redujo los efectos de la doxorubicina en todas estas mediciones, proporcionando evidencia para nuestra hipótesis de que el tratamiento con NMN puede aliviar los defectos neurocognitivos causados por el tratamiento con quimioterapia.

25 La Figura 1 demuestra que ratas macho Sprague-Dawley se sometieron a pruebas de referencia antes de agregar NMN al agua potable (500 mg/L) 24 horas antes y 24 horas después de una sola inyección ip de doxorubicina (4 mg/kg) con o sin administración conjunta de NMN (200 mg/kg).

Los datos anteriores sugieren que el precursor de NAD⁺ NMN es eficaz en el tratamiento y la prevención de las alteraciones de la memoria, la inactividad y la alodinia causadas por la doxorubicina.

30 En una extensión profética, el precursor de NAD⁺ también mejorará otros parámetros de la memoria, tales como la cognición espacial y la memoria a largo plazo, según lo evaluado por un laberinto de agua de Morris; función ejecutiva, medida por una prueba del laberinto de agua de Morris de aprendizaje inverso; y la memoria de trabajo, según lo evaluado por un laberinto de agua de Morris que coincide con la prueba del lugar.

35 Además de la alodinia mecánica, en otra extensión profética, la NMN también brindará protección contra la alodinia táctil y térmica.

En extensión profética, NMN brindará protección contra otros compuestos quimioterapéuticos, tales como oxaliplatino o docetaxel.

Ejemplo 2

Extensión de los resultados del Ejemplo 1

40 En este ejemplo profético, se describe cómo extender los resultados experimentales anteriores de cuatro maneras. Primero, se propone que la administración de NMN después de la quimioterapia será efectiva para revertir las neuropatologías existentes asociadas con CIPN y CICI. En segundo lugar, se propone que los ratones que sobreexpresan las enzimas biosintéticas de NAD⁺ NMNAT1 y NMNAT3 estarán protegidas contra neuropatologías asociadas con CIPN y CICI. En tercer lugar, se propone que las caracterizaciones histológicas y moleculares del cerebro y los tejidos nerviosos mostrarán que el tratamiento con NMN, o la sobreexpresión de NMNAT1 o NMNAT3 demostrará protección contra la apoptosis celular inducida por la quimioterapia, la necrosis, la senescencia, la inflamación, la función mitocondrial alterada, la disfunción metabólica, el daño del ADN y otros marcadores de daño neural.

50 En los ejemplos anteriores, el tratamiento de animales con compuestos que tratan con NAD⁺ mostrará una mayor actividad voluntaria, medida por una rueda en movimiento, roturas de rayos láser de una jaula metabólica y vigilancia por vídeo.

Ejemplo 3:

Prueba de la capacidad de NMN para aumentar la actividad física, la coordinación motora, el aguante y la resistencia

En este ejemplo profético, el tratamiento de animales por lo demás sanos con un agente elevador de NAD⁺ aumentará la distancia recorrida en una cinta rodante, el rendimiento en el rodillo rotador acelerador y la actividad voluntaria.

Ejemplo 4:

5 Prueba de la capacidad de la NMN para prevenir o tratar el daño nervioso quirúrgico

En este ejemplo profético, el tratamiento de animales por lo demás sanos con un agente elevador de NAD⁺ aumentará la distancia recorrida en una cinta rodante, el rendimiento en el rodillo rotador acelerador y la actividad voluntaria.

Ejemplo 5:

10 Investigación de la respuesta molecular a la quimioterapia en el cerebro durante el tratamiento con NMN, sobreexpresión de NMNAT1 y NMNAT3

15 En este ejemplo profético, se propone realizar una caracterización detallada de las vías moleculares a través de las cuales NMN protege contra CIPN y CICI. Se repetirá la doxorubicina con tratamiento con NMN o en ratones transgénicos con NMNAT1 y NMNAT3 como en los Ejemplos 3 y 5, y se sacrificarán los animales una semana después de la doxorubicina para obtener tejidos para los análisis moleculares que se describen a continuación. Para el tratamiento con NMN como se indica en el Ejemplo 3 hipotético, se utilizara una cepa de ratones informadores transgénicos, que permiten obtener imágenes no invasivas de la senescencia celular provocada por toxinas como la quimioterapia. Además, se repetirá el tratamiento con doxorubicina en ratones transgénicos con NMNAT1 y NMNAT3 y sus compañeros de camada TS como se describe en el Ejemplo 5.

20 La función mitocondrial se evaluará en mitocondrias cerebrales recién aisladas, y la actividad de cada complejo de la cadena de transporte de electrones se evaluará en un electrodo tipo Clarke de oxígeno disuelto como se describió previamente [43] y como se muestra en la Fig. 3. Se agregarán sustratos e inhibidores específicos para cada complejo de la cadena de transporte de electrones, lo que permitirá calcular la actividad de cada complejo. Estos datos serán importantes para identificar la naturaleza de cualquier disfunción mitocondrial, que se espera que la sobreexpresión de NMN o NMNAT3 revierta como se ha encontrado en los datos preliminares (Figs. 2B y 3C) y publicado recientemente [17].

25 La apoptosis se medirá mediante transferencia Western para caspasa 3 escindida y γ H2AX. El daño en el ADN y la actividad de PARP se evaluarán mediante transferencia Western para poli-ADP ribosa (PAR). El análisis inmunohistoquímico de la apoptosis se evaluará como se describe a continuación.

30 La expresión génica se perfilará en el hipocampo mediante secuenciación de ARN para detectar ARN codificante y no codificante.

Histoquímica:

35 En algunos experimentos, se perfundirá a los ratones con paraformaldehído al 4 % bajo anestesia y se extraerán los cerebros, se fijarán posteriormente y se seccionarán. El tejido se preparará para el análisis histológico de patologías asociadas con CIPN y CICI. Los tejidos a examinar incluirán la médula espinal, el cerebro, los nervios periféricos y los ganglios de la raíz dorsal. Los tejidos se teñirán para Ki67 como marcador de neurogénesis, TUNEL como marcador de daño en el ADN y apoptosis, y GFAP para activación de células gliales.

Cálculos de potencia:

40 El resultado primario de estos estudios será la capacidad respiratoria compleja IV de las mitocondrias cerebrales. Suponiendo un tamaño del efecto $f = 0.3$, se necesitarán 126 animales por experimento. Se requerirán animales separados para la perfusión transcardial de paraformaldehído para el análisis histológico posterior, y se requerirán 94 animales adicionales ($f = 0.35$). Con el tratamiento con NMN, la sobreexpresión de NMNAT1 y NMNAT3, se necesitarán 660 ratones en total para este objetivo.

Se espera que la NMN proteja contra la pérdida de NAD⁺ inducida por la quimioterapia, alteración de la función mitocondrial, toxicidad neuronal, senescencia celular y apoptosis.

45 Otras realizaciones y usos serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y práctica de la invención divulgada en el presente documento. Se entiende que la invención no se limita a los reactivos específicos, formulaciones, condiciones de reacción, etc., ilustrados y descritos en el presente documento, sino que abarca las formas modificadas de los mismos que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

50 Ejemplo 6:

Daño quirúrgico a las neuronas

En este ejemplo profético, los ratones serán sometidos a daño nervioso mediante manipulación quirúrgica.

Antes de la manipulación quirúrgica, los ratones recibirán NMN y/o AICAR mediante inyección ip, sonda oral o adición al agua potable.

5 El dolor se evaluará después de la cirugía a través de varias pruebas de alodinia, y se espera que el tratamiento previo con NMN y/o AICAR prevenga el daño a los nervios que provoca dolor o neuropatía.

En otro ejemplo profético, la NMN se aplica a los nervios durante la cirugía y luego se evalúa la alodinia. Se espera que la aplicación o implantación de un dispositivo de liberación de NMN durante la cirugía reduzca o prevenga el daño a los nervios que produce dolor o neuropatía.

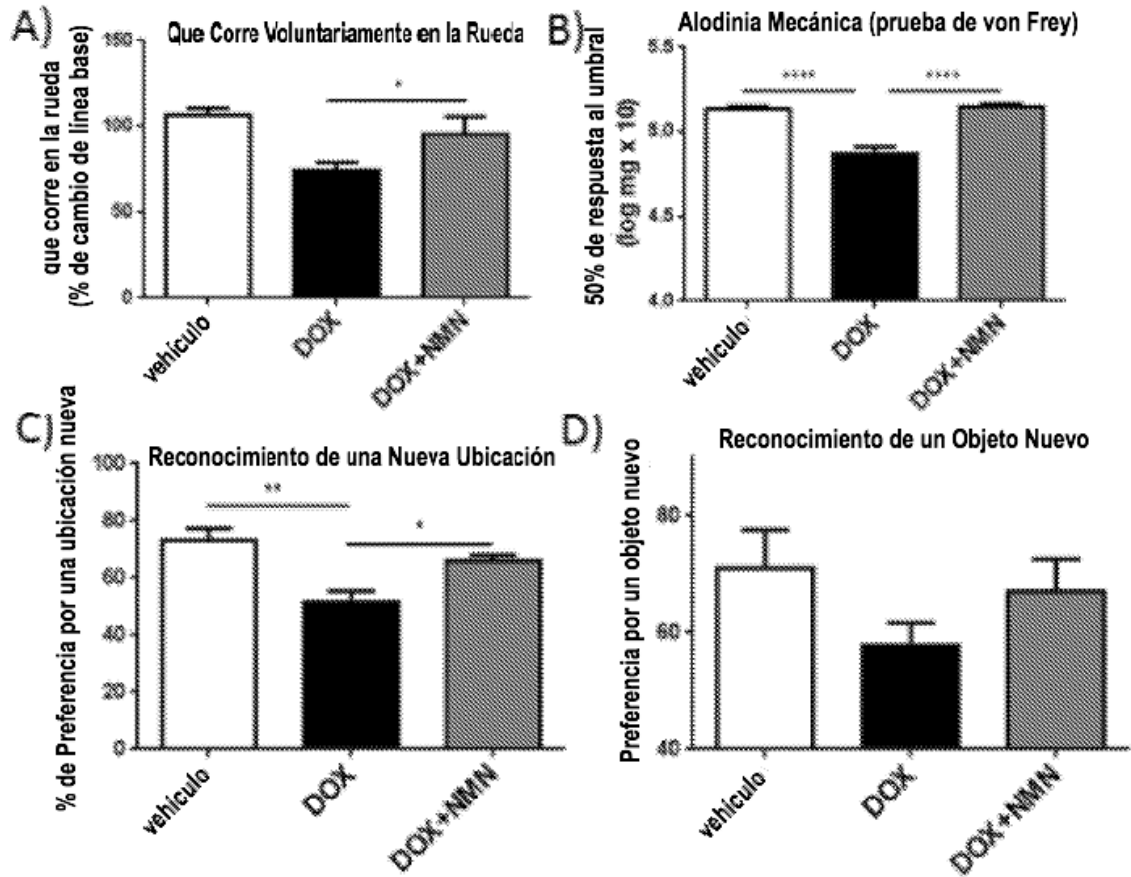
Referencias:

- 10 1. Haigis, M.C. y D.A. Sinclair, Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol*, 2010. 5: p. 253-95.
2. Munir, F., et al., Cognitive Intervention for Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy: A Needs Analysis. *Cancer Nurs*, 2011. 34(5): p. 385-92.
- 15 3. Boykoff, N., M. Moieni, y S.K. Subramanian, Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv*, 2009. 3(4): p. 223-32.
4. Vardy, J Cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer Treat Res*, 2009. 151: p. 387-419.
5. Inagaki, M., et al., Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 2007. 109(1): p. 146-56.
6. Silverman, D.H., et al., Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2007. 103(3): p. 303-11.
- 20 7. Ferguson, R.J., et al., Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2007. 25(25): p. 3866-70.
8. Seretny, M., et al., Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2014. 155(12): p. 2461-70.
- 25 9. Park, S.B., et al., Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem*, 2008. 15(29): p. 3081-94.
10. Seigers, R. y J.E. Fardell, Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011. 35(3): p. 729-41.
11. Fardell, J.E., J. Vardy, and I.N. Johnston, Predictors of long-term cognitive outcomes due to oxaliplatin chemotherapy; the role of dose and peripheral neuropathy. *Asia Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2011. 7(S4): p. 155.
- 30 12. Fardell, J.E., J. Vardy, y I.N. Johnston, The short and long term effects of docetaxel chemotherapy on rodent object recognition and spatial reference memory. *Life Sci*, 2013. 93(17): p. 596-604.
13. Fardell, J.E., et al., Single high dose treatment with methotrexate causes long-lasting cognitive dysfunction in laboratory rodents. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010. 97(2): p. 333-9.
- 35 14. Fardell, J.E., et al., Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011.
15. Fardell, J.E., et al., The impact of sustained and intermittent docetaxel chemotherapy regimens on cognition and neuronal morphology in healthy mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013.
- 40 16. Dubois, M., et al., Chemotherapy-induced long-term alteration of executive functions and hippocampal cell proliferation: Role of glucose as adjuvant. *Neuropharmacology*, 2013. 79C: p. 234-248.
17. Gomes, A.P., et al., Declining NAD(+) Induces a Pseudohypoxic State Disrupting Nuclear-Mitochondrial Communication during Aging. *Cell*, 2013. 155(7): p. 1624-38.
18. Scheibye-Knudsen, M., et al., A high-fat diet and NAD(+) activate Sirt1 to rescue premature aging in cockayne syndrome. *Cell Metab*, 2014. 20(5): p. 840-55.
- 45 19. Meynet, O. y J.E. Ricci, Caloric restriction and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. *Trends Mol Med*, 2014. 20(8): p. 419-27.
20. Lagopoulos, L. y R. Stalder, The influence of food intake on the development of diethylnitrosamine-induced liver tumours in mice. *Carcinogenesis*, 1987. 8(1): p. 33-7.
- 50 21. Mitchell, S.J., et al., The SIRT1 activator SRT1720 extends lifespan and improves health of mice fed a standard diet. *Cell Rep.*, 2014. 6(5): p. 836-43.
22. Mercken, E.M., et al., SRT2104 extends survival of male mice on a standard diet and preserves bone and muscle mass. *Aging Cell*, 2014. 13(5): p. 787-96.
23. Kanfi Y et al., The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice *Nature*, 2012 483(7388) p218-21.
- 55 24. North, B.J., et al., SIRT2 induces the checkpoint kinase BubR1 to increase lifespan. *EMBO J*, 2014. 33(13): p. 1438-53.
25. Brown, K., et al., Activation of SIRT3 by the precursor de NAD⁺ nicotinamide riboside protects from noise-induced hearing loss. *Cell Metab*, 2014. 20(6): p. 1059-68.
26. Perry, V.H., et al., Evidence that the Rate of Wallerian Degeneration is Controlled by a Single Autosomal Dominant Gene. *Eur J Neurosci*, 1990. 2(5): p. 408-13.
- 60 27. Mack, T.G., et al., Wallerian degeneration of injured axons and synapses is delayed by a Ube4b/Nmnat chimeric gene. *Nat Neurosci*, 2001. 4(12): p. 1199-206.

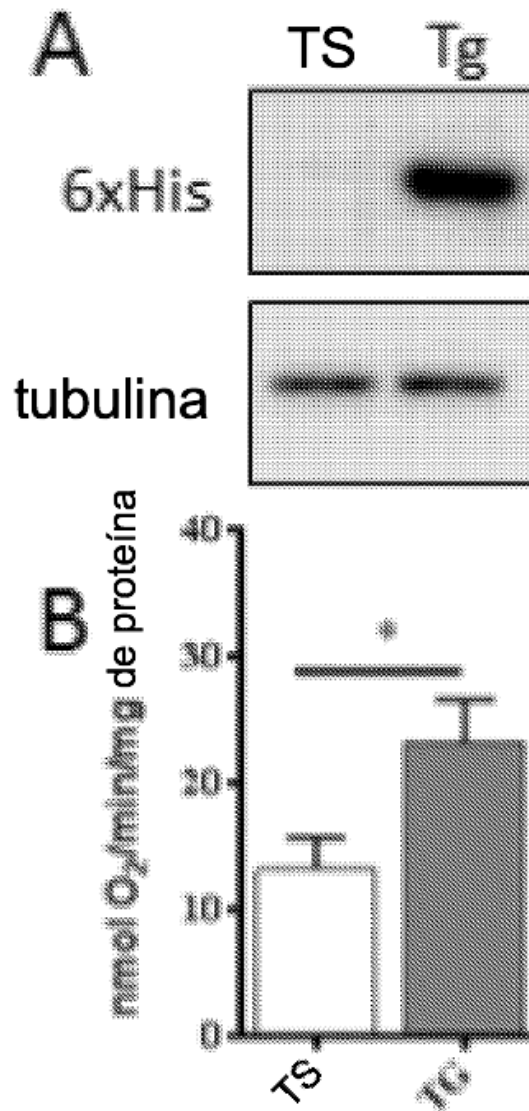
28. Sasaki, Y., et al., Transgenic mice expressing the Nmnat1 protein manifest robust delay in axonal degeneration in vivo. *J Neurosci*, 2009. 29(20): p. 6526-34.
29. Kitaoka, Y., et al., Axonal protection by Nmnat3 overexpression with involvement of autophagy in optic nerve degeneration. *Cell Death Dis*, 2013. 4: p. e860.
- 5 30. Spronck, J.C. y J.B. Kirkland, Niacin deficiency increases spontaneous and etoposide-induced chromosomal instability in rat bone marrow cells in vivo. *Mutat Res*, 2002. 508(1-2): p. 83-97.
31. Spronck, J.C., J.L. Nickerson, y J.B. Kirkland, Niacin deficiency alters p53 expression and impairs etoposide-induced cell cycle arrest and apoptosis in rat bone marrow cells. *Nutr Cancer*, 2007. 57(1): p. 88-99.
- 10 32. Kostecky, L.M., et al., Niacin deficiency delays DNA excision repair and increases spontaneous and nitrosourea-induced chromosomal instability in rat bone marrow. *Mutat Res*, 2007. 625(1-2): p. 50-61.
33. Oh, G.S., et al., Pharmacological activation of NQO1 increases NAD(+) levels and attenuates cisplatin-mediated acute kidney injury in mice. *Kidney Int*, 2014. 85(3): p. 547-60.
34. Kim, H.J., et al., Augmentation of NAD(+) by NQO1 attenuates cisplatin-mediated hearing impairment. *Cell Death Dis*, 2014. 5: p. e1292.
- 15 35. Wang, G., et al., P7C3 Neuroprotective Chemicals Function by Activating the Rate-Limiting Enzyme in NAD Salvage. *Cell*, 2014. 158(6): p. 1324-34.
36. Bitterman, K.J., et al., Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem*, 2002. 277(47): p. 45099-107.
- 20 37. Fardell, J.E., et al., Cognitive impairment in mice following chemotherapy; a comparison of continuous versus intermittent docetaxel treatment. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2010. 6(S3): p. 237.
38. Sharpe, M.J., et al., The chemotherapy agent oxaliplatin impairs the renewal of fear to an extinguished conditioned stimulus in rats. *Behav Brain Res*, 2012. 227(1): p. 295-9.
39. Wu, L.E., A.P. Gomes, y D.A. Sinclair, Geroncogenesis: metabolic changes during aging as a driver of tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2014. 25(1): p. 12-9.
- 25 40. Fardell, J.E et al., Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012. 220(1): p. 183-93.
41. Aggleton, J.P. y M.W. Brown, Contrasting hippocampal and perirhinal cortex function using immediate early gene imaging. *Q J Exp Psychol B*, 2005. 58(3-4): p. 218-33.
- 30 42. Winocur, G., et al., Physical exercise prevents suppression of hippocampal neurogenesis and reduces cognitive impairment in chemotherapy-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014. 231(11): p. 2311-20.
43. Kuznetsov, A.V., et al., Analysis of mitochondrial function *in situ* in permeabilized muscle fibers, tissues and cells. *Nat Protoc*, 2008. 3(6): p. 965-76.
44. Burd, C.E., et al., Monitoring tumorigenesis and senescence *in vivo* with a p16(INK4a)-luciferase model. *Cell*, 2013. 152(1-2): p. 340-51.
- 35 45. Sorrentino, J.A., et al., p16INK4a reporter mice reveal age-promoting effects of environmental toxicants. *J Clin Invest*, 2014. 124(1): p. 169-73.
46. Zhao, K., et al., Cancer survival and prevalence in Australia. Cancers diagnosed from 1982 to 2004, in *Cancer Series*. 2008, Australian Institute of Health and Welfare.
- 40 47. Argyriou, A.A., et al., A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev*, 2008. 34(4): p. 368-77.
48. Swain, S.M. y J.C. Arezzo, Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2008. 6(6): p. 455-67.

REIVINDICACIONES

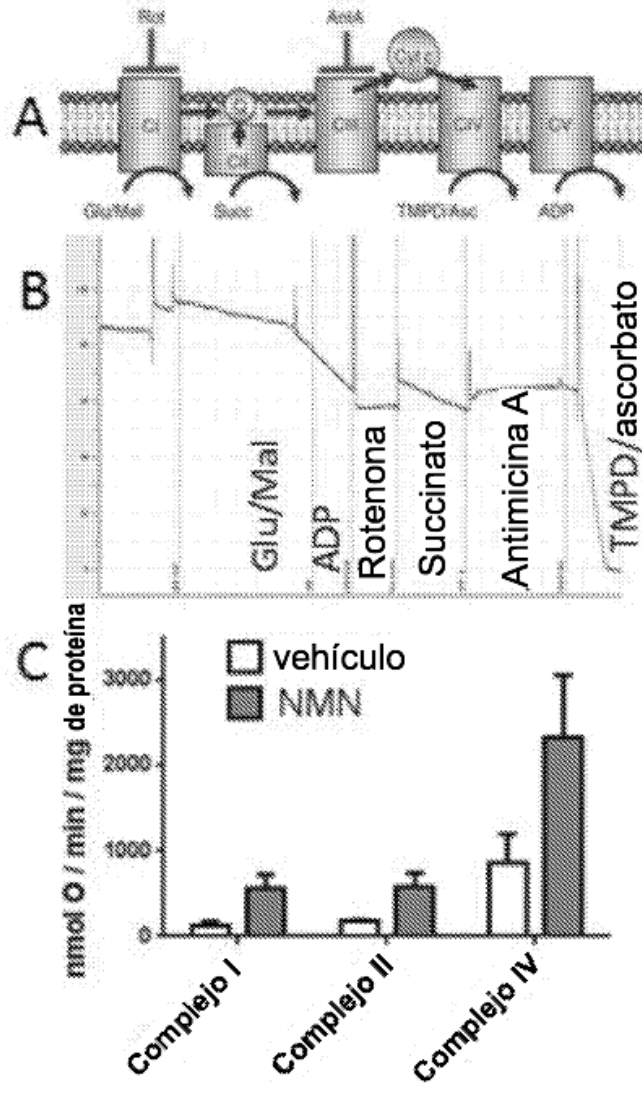
1. Un agente para su uso en la prevención del daño neurotóxico inducido por quimioterapia en un sujeto, en el que el sujeto se ha sometido a quimioterapia, se está sometiendo a quimioterapia o se someterá a quimioterapia, en el que dicho daño neurotóxico comprende daño que está asociado con deterioro cognitivo inducido por quimioterapia (CICI), y en el que el agente aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto.
2. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto se ha sometido a quimioterapia.
3. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto se somete a quimioterapia.
4. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto se someterá a quimioterapia.
5. Un agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho daño neurotóxico comprende además dolor y/o neuropatía periférica, inactividad, letargo, malestar general, depresión, ansiedad, melancolía o trastorno de estrés postraumático.
6. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en el que el agente es para administración antes, al mismo tiempo o después de la quimioterapia.
7. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto es para administración antes de la quimioterapia.
8. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ en el sujeto es para administración después de la quimioterapia.
9. Un agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un precursor de NAD⁺.
10. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el precursor de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en mononucleótido de nicotinamida (NMN), ácido nicotínico, nicotinamida, ribósido de nicotinamida (NR), mononucleótido de ácido nicotínico, ribósido de ácido nicotínico, ribonucleótido de 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AICAR), adenosina, adenina, monofosfato de adenosina, un hetero u homodímero, oligómero o polímero de cualquiera de los anteriores, o una de sus sales.
11. Un agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un inhibidor de una enzima que consume NAD⁺.
12. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enzima que consume NAD⁺ es CD38 o PARP.
13. Un agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ se selecciona del grupo que consiste en una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺, un fragmento enzimáticamente activo de dicha enzima, un ácido nucleico que codifica una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺ y un fragmento enzimáticamente activo de dicho ácido nucleico; adecuadamente donde la enzima es NMNAT-1, NMNAT2, NMNAT3 o NAMPT.
14. Un agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente que aumenta el nivel de NAD⁺ es un activador de una enzima involucrada en la biosíntesis de NAD⁺.
15. Un agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el sujeto es un ser humano.



FIGS. 1A-1D



FIGS. 2A-2B



FIGS. 3A-3C