



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 326 928**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A23L 1/302 (2006.01)

A23J 7/00 (2006.01)

A23L 1/304 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07120681 .7**

(96) Fecha de presentación : **08.05.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1911442**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

(54) Título: **Preparado para la prevención y/o tratamiento de síndromes de demencia.**

(30) Prioridad: **08.05.2000 US 566386**
02.11.2000 US 703798

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.10.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.10.2009

(73) Titular/es: **N.V. Nutricia**
Eerste Stationsstraat 186
2712 HM Zoetermeer, NL

(72) Inventor/es: **Kiliaan, Amanda, Johanne y**
Hageman, Robert Johan Joseph

(74) Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparado para la prevención y/o tratamiento de síndromes de demencia.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a preparaciones adecuadas para la prevención y/o tratamiento de trastornos vasculares. La invención también se refiere al uso de estas preparaciones para la prevención y/o tratamiento de enfermedades que tienen su causa principal en problemas vasculares, en particular síndromes de demencia.

El sistema vascular en el cuerpo humano se describe bien en la técnica. Una parte importante del sistema son los vasos sanguíneos que generalmente son divididos en arterias y venas dependiendo de si éstas transportan la sangre al o del corazón. El tamaño varía entre grandes (p. ej. la aorta) a muy pequeños (capilares). Desde un punto de vista anatómico los vasos sanguíneos más grandes en general comprenden, vistos desde el lumen:

1. la túnica íntima, que consiste en una (mono)capa delgada de células endoteliales y una capa subendotelial que consiste en una capa laxa de tejido conjuntivo,
2. la túnica media, que consiste en una capa de células musculares lisas (inervada) y fibras elásticas y
3. la túnica adventicia que está compuesta por fibras de colágeno de tejido conectivo laxo que son infiltradas por diminutos vasos sanguíneos y linfáticos.

Las células endoteliales en la túnica íntima se hallan en contacto indirecto con la sangre y tienen una función de barrera para el tejido subyacente. Esta función de barrera incluye el transporte selectivo de componentes de la sangre al tejido subyacente y viceversa y la protección del tejido subyacente. Las células endoteliales son fácilmente dañadas debido a una amplia variedad de causas como las fuerzas mecánicas o la interacción de componentes estresantes tales como las anafilatoxinas clásicas y componentes que pueden aparecer en la sangre como la homocisteína o componentes que derivan del tratamiento de determinados tipos de fármacos (por ej. quimioterapéuticos). Además, la permeabilidad vascular puede ser aumentada por una amplia variedad de mediadores humorales y derivados celulares.

La disfunción endotelial puede producir una gran variedad de trastornos. Los daños en la capa endotelial pueden perturbar las funciones fisiológicas de las mismas como las propiedades de transporte y exponer el tejido subyacente a factores estresantes. Los monocitos pueden migrar a esos lugares dañados, verse atrapados por las moléculas de adhesión, diferenciadas de los macrófagos, que, cuando se activan pueden iniciar una reacción inflamatoria. Debido a esta reacción, las citocinas pueden ser liberadas, las cuales pueden desencadenar la liberación de especies que reaccionen con el oxígeno o variar el comportamiento de coagulación de los componentes sanguíneos. Esto puede suponer la aparición de placas en las arterias que pueden finalmente dar lugar a hipertensión, aterosclerosis y (posteriormente) arteriosclerosis.

La aterosclerosis puede llevar a una alteración en el suministro de sangre al tejido, que puede convertirse luego en tejido isquémico. Esto puede producir daños en las células e incluso apoptosis de las células que dependen del oxígeno y de un suministro de nutrientes por medio de estos vasos sanguíneos. El tejido que se ha convertido en isquémico puede, por tanto, perder la capacidad funcional.

Los síndromes de demencia son caracterizados por una elevada pérdida anormal y progresiva de la capacidad funcional del cerebro. Este proceso puede iniciarse relativamente pronto como las demencias que son asociadas a alguna forma de epilépticos, encefalitis, enfermedad de Huntington, demencias que pueden ser observadas después de la intoxicación por abuso (crónico) de alcohol o de drogas y demencias debidas a los accidentes cerebrovasculares y algunas formas de demencias genéticas (demencias de aparición temprana). También puede empezar relativamente tarde como la enfermedad de Alzheimer (demencia presenil), en demencia senil y en demencia aterosclerótica. Las demencias pueden desarrollarse súbitamente, por ej. después de un suceso apoplético o desarrollarse muy lentamente como la demencia senil.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una fase temprana de escisión del péptido beta-amiloide (AB) de la proteína precursora (APP) presente en los endosomas de neuronas u otras células del sistema central nervioso. El péptido AB producido por la beta-secretasa (BACE) puede difundirse fuera de la célula y polimerizarse en los filamentos amiloides, que a su vez pueden convertirse en placas amiloides maduras, especialmente cuando se presentan moléculas chaperonas como inhibidores de proteasa. La respuesta inflamatoria a los depósitos de polímeros AB y/o placas amiloides puede conducir eventualmente a la muerte de la célula neuronal y a la pérdida de la función cerebral.

Los síndromes de demencia ocurren con relativa frecuencia; aproximadamente el 10% de la población de edad avanzada en los Países Bajos padecen esta enfermedad y aún no se ha encontrado cura para prevenir o tratar las demencias. El tratamiento con fármacos que produce un aumento en los niveles del cerebro de neurotransmisores como acetilcolina, serotonina o (nor)adrenalina son inefectivos a largo plazo y las dosis relativamente altas que son administradas frecuentemente podrían causar efectos secundarios indeseables.

Para la prevención y tratamiento de trastornos vasculares tampoco existe una terapia adecuada. Los trastornos vasculares y las consecuencias de los mismos son la causa principal de muerte en los países occidentales. Actualmente, los trastornos vasculares actuales son tratados por prescripción de dietas específicas bajas en colesterol, ácidos grasos saturados y en algunos casos el contenido de sodio y mediante la administración de fármacos que son diseñados para disminuir la presión sanguínea (por ej. diuréticos) y los niveles plasmáticos de colesterol por ej. estatinas (u otros compuestos que son capaces de inhibir la actividad de HMG-CoA reductasa).

Aunque algunos tratamientos son de hecho eficaces para tratar parte de los fenómenos asociados a problemas vasculares, los tratamientos no son 100% eficaces resolviendo el problema real (la causa) y pueden ocasionar efectos secundarios sistémicos indeseados.

Técnica anterior

Durante mucho tiempo se han estudiado las células endoteliales vasculares y su función en el vaso sanguíneo. También se han publicado muchos detalles sobre los procesos bioquímicos que suceden en estas células.

Recientemente Chang publicó datos *in vitro* sobre el efecto de piridoxal-5-fosfato en células endoteliales de la vena umbilical humana que “sugería que la vitamina B6 protege las células endoteliales mediante la mejora de la función beneficiosa y previene las lesiones de las células que son responsables de la iniciación y el curso de la enfermedad de la aterosclerosis”. Véase Chang S.J. Nutrition Research, 1999, 19 (11), 1613 -1624; “Vitamin B6 protects vascular endothelial injury by activated platelets”.

Existe mucha bibliografía sobre la etiología de enfermedades vasculares y síndromes de demencia. Se han hecho asociaciones entre el consumo de fruta en los niveles plasmáticos de homocisteína o colesterol y la presencia de enfermedades cardiovasculares.

La estructura de las membranas celulares ha sido estudiada; muchos componentes diferentes parecen formar parte de la membrana, como lípidos, proteínas y colesterol. El colesterol parece ser importante para la membrana celular. Reduce la fluidez de la membrana celular externa. También es capaz de capturar algunos radicales y se afirma que detiene las reacciones en cadena de la propagación de radicales libres en la membrana celular. Actualmente se piensa que los trastornos vasculares deberían ser tratados con dietas que reduzcan el colesterol. No obstante, no se reconoce que el colesterol, en particular el colesterol plasmático, pudiera ser importante en los mecanismos de reparación asociados al daño vascular.

WO 99/11625 expone el uso de derivados específicos de hupercina A para la inhibición de acetilcolina esterasa, por ejemplo, en el tratamiento de la demencia de Alzheimer y miastenia gravis.

EP 0213724 expone el uso de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina para la fluidización de la membrana.

El ácido cítrico y/o citratos son ampliamente usados en la producción de alimentos como modificador de sabor, acidificante y estabilizador de producto. US 5,234,702 y 5,077,069 revelan el uso de ácido cítrico como un componente sinérgico para la acción antioxidante de palmitato de ascorbilo, beta-caroteno y tocoferol.

WO 99/21565 expone el uso de cualquier intermedio del ciclo de Krebs seleccionado de ácido cítrico, ácido aconítico, ácido isocítrico, ácido α -cetoglutarico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico y oxaloacetato o precursores de los mismos para tratar trastornos que se caracterizan por un nivel inferior de metabolismo oxidativo (página 5, línea 25), en particular trastornos del sistema nervioso pero también de enfermedades cardiovasculares. En particular, se prefieren los precursores de oxaloacetato (página 7, línea 10). No se hace referencia a efectos beneficiosos de la administración de estos componentes en células vasoendoteliales ni a efectos adicionales que podrían obtenerse mediante la inclusión de fosfolípidos o de AGPCL en la composición.

EP 0 711 559 describe el uso de fosfatidilserinas para la producción de un medicamento que mejora la cerebración, en particular para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y la demencia como la enfermedad de Alzheimer. El preparado según este documento contiene fosfatidil-L-serina que tiene una cadena de ácido graso estructural derivada de al menos una materia prima de lecitina como el ingrediente activo. PCT/US88/01693 describe el uso de fosfoetanolamina y compuestos relacionados para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han encontrado actualmente un preparado para el tratamiento de trastornos vasculares que es eficaz porque proporciona actividad en la función de la túnica íntima y de las células endoteliales en general, lo cual es importante para la influencia en la etiología y el desarrollo de una gama amplia de trastornos vasculares y otros trastornos diferentes, en particular síndromes de demencia.

Así, la presente invención proporciona un preparado adecuado para la prevención y/o tratamiento de trastornos vasculares, que comprende las siguientes fracciones:

- a) ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga;

- b) fosfolípidos, cuya fracción contiene al menos dos fosfolípidos diferentes seleccionados del grupo que consiste en fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina.
- c) compuestos que son un factor en el metabolismo de la metionina cuya fracción contiene al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, magnesio y zinc o equivalentes de los mismos.

El preparado de la invención puede ser un preparado farmacéutico, dietético así como nutritivo. Los productos pueden tener la forma de un líquido, polvo, barra, galleta, dulce, concentrado, pasta, salsa, gel, emulsión, pastilla, cápsula, etc. para proporcionar la dosis diaria de los componentes bioactivos, ya sea bien en una o varias dosis. Los productos pueden ser envasados aplicando los métodos conocidos en la técnica para mantener el producto fresco durante el tiempo de conservación y permitir el fácil uso o administración.

15 Descripción detallada de la invención

La administración combinada de estas fracciones da como resultado el tratamiento y la prevención de trastornos vasculares en niveles diferentes, en particular en el nivel de la túnica íntima y, en general, las células endoteliales. La fracción a) contiene ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, preferiblemente ácidos grasos Ω -3 y/u Ω -6. Los ácidos grasos pueden ser ácidos grasos libres, pero preferiblemente están unidos a una estructura adecuada, por ejemplo un triglicérido. También pueden tener la forma de fosfolípidos como se describe más adelante.

La función de la fracción a) está destinada a modular procesos inflamatorios que pueden ocurrir en las paredes de los vasos y el tejido cerebral, a normalizar los niveles plasmáticos de colesterol, especialmente los niveles de colesterol LDL y revertir el proceso aterosclerótico y aumentar la fluidez de las membranas neuronales, eritrocitaria y de los vasos sanguíneos. Se descubrió sobre todo que una mezcla de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga Ω -3 y Ω -6 (AGPCL) debería constar de una proporción entre ácidos grasos Ω -3 y ácidos grasos Ω -6 de unos 2.5 a 5.5 en peso.

Los AGPCL de la familia Ω -3 preferidos son el ácido eicosapentanoico (AEP) y el ácido docosahexaenoico (ADH). Los mejores resultados se obtienen cuando el ADH y el AEP son incluidos aproximadamente en cantidades equimolares, por ejemplo una proporción de ADH a AEP de 0.5 a 2 en peso/peso. Los AGPCL Ω -6 preferidos son el ácido dihomo γ -linolénico (ADHGL) y el ácido araquidónico (AA). Estos deberían ser incluidos en una cantidad de aproximadamente una cuarta parte de la cantidad de AEP y ADH, por ejemplo una proporción de [ADH + AEP] a [ADHGL + AA] de 2.5 a 5.5, preferiblemente 3.3-4.7 en peso/peso. La dosificación diaria del total de AEP+ADH+ADHGL+AA es preferiblemente al menos 120 mg, más preferiblemente al menos 350 mg. Particularmente, el preparado por dosis diaria contiene de 20 a 2000 mg, preferiblemente de 50 a 1000 mg de AEP, de 50 a 2000 mg, preferiblemente de 200 a 1000 mg de ADH y de 50 a 2000 mg, preferiblemente de 100 a 1000 mg de ADHGL.

Además los AGPCL que pueden presentarse son el ácido linolénico y el ácido α -linolénico. Sin embargo, la proporción de la cantidad total de AEP+ADH+ADHGL+AA a la cantidad total de ácido linolénico y α -linolénico debería ser superior a 0.1 en peso/peso, preferiblemente mayor de 0.2, más preferiblemente mayor de 0.4.

Como se ha descrito anteriormente la fracción b) contiene al menos dos fosfolípidos diferentes seleccionados del grupo consistente en fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina. Preferiblemente esta fracción contiene fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina.

La función de esta fracción es proporcionar una fuente directa de fosfolípidos a las células neuronales y endoteliales. Es muy preferido incluir una mezcla de fosfolípidos, especialmente con respecto a la pareja de fracción de colina/etanolamina por un lado y la pareja de fracción de serina/inositol por otro. Para obtener los mejores resultados, la proporción de (fosfatidilcolina y/o fosfatidiletanolamina) a (fosfatidilserina y/o fosfatidilinositol) es de 0.5-20 (en peso/peso). Deben administrarse al menos 0.2 g por dosis diaria y preferiblemente más de 1 g de fosfolípidos, por ejemplo 4 g. Cuando el producto está destinado para ser usado en pacientes que padecen síndromes de demencia, la cantidad de fosfatidilserina del producto por dosis diaria debería ser al menos 0.1 g para obtener los mejores resultados y preferiblemente superior a 0.5 g.

Otra característica preferida de los fosfolípidos preferidos es la fracción de AGPCL. Es preferible utilizar fosfolípidos que proporcionen AGPCL como se ha descrito anteriormente para la fracción a). Estos pueden ser preparados por ejemplo aplicando métodos de interesterificación conocidos en la técnica usando por ejemplo mezclas de fosfolípido crudo e ingredientes que sean ricos en AGPCL. El uso de estos fosfolípidos específicos garantiza una alta actividad junto a un producto relativamente estable. En preparaciones de uso oral no se requiere utilizar fracciones más altas organizadas de lípidos, tales como esfingomielinas debido a los altos índices metabólicos de este tipo de compuesto en el intestino, en las células epiteliales del intestino y el hígado. También, otros lípidos que son esencialmente libres de ADH, AEP, ADHGL o AA, como los triglicéridos neutrales, preferiblemente no son incluidos en la fracción de fosfolípido o en cantidades relativamente bajas, por ej. menos del 40% y en particular menos del 5% de la fracción lipídica. Los fosfolípidos pueden provenir de yema de huevo o de soja y pueden ser aislados aplicando los métodos que son conocidos en la técnica, por ejemplo la extracción de acetona y opcionalmente aplicando las técnicas posteriores

cromatográficas o los métodos de adsorción. La fracción de fosfolípido también puede consistir, cuando sea necesario, en mezclas de fosfolípidos sintéticos y (extractos de) fosfolípidos de origen natural.

La fracción c) contiene compuestos que son un factor en el metabolismo de la metionina. El metabolismo de la metionina total (MMT) ha sido descrito en EP 0 891 719. Aunque se sabe que un buen funcionamiento de la MMT es obligatorio para la biosíntesis endógena de muchos compuestos esenciales, tales como S-adenosil metionina (para la creatina, carnitina, etc) y glutatión y aunque se han encontrado asociaciones entre la aparición de trastornos vasculares con hiperhomocisteinemia, no se ha reconocido la importancia de un correcto funcionamiento del metabolismo total de la metionina para la célula endotelial en particular.

La fracción c consiste en compuestos que son un factor en el metabolismo de la metionina y contiene al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6, magnesio y zinc. Preferiblemente esta fracción contiene al menos ácido fólico, en particular en una cantidad de al menos 200 µg y más preferiblemente más de 400 µg por dosis diaria. Con el ácido fólico también se entiende que se incluye sus equivalentes fisiológicos tal como sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, 5-metiltetrahidrofolato y formas de poliglutamato de los mismos de origen natural. Es más preferible que al menos el ácido fólico y la vitamina B6 sean incluidos, ya que la mayor parte de la población se beneficiará si estos componentes se incluyen simultáneamente. La vitamina B6 debería ser incluida en una cantidad de más de 2 mg, particularmente más de 2.5 mg por dosis diaria. Es incluso más ventajoso que esta fracción contenga todos los elementos del grupo anteriormente mencionado. Además la fracción puede contener SAME (S-adenosil metionina), colina, betaina y/o cobre. Si la fracción c) comprende zinc y cobre, la proporción de peso de zinc a cobre está entre 5 a 12. La colina y/o betaina puede ser incluida.

Además de las fracciones a) a c) descritas anteriormente, el preparado según la invención puede contener otra fracción d) conteniendo citrato. Se pretende que el citrato incluya también ácido cítrico. Los productos según la invención deberían tener un pH entre 3.0 y 7.5 y preferiblemente entre 5 y 7. El citrato debería ser administrado en una cantidad de 0.5 a 30 g, preferiblemente de 1.5 a 10 g por dosis diaria, por ejemplo más de 2.4 g.

En la bibliografía bioquímica se puede encontrar que el ácido cítrico, al igual que otros componentes, proporciona equivalentes de reducción para el citosol y participa en el "ciclo de Krebs", produciendo así NADH y energía en las mitocondrias. Se sabe también desde hace tiempo que el ácido cítrico ayuda a regular la glicólisis por medio de la retroalimentación inhibitoria de la reacción de la fosfofructoquinasa.

Sin embargo, no se reconoce que para un correcto funcionamiento de las células endoteliales vasculares es importante tener al mismo tiempo las cantidades suficientes de ATP y equivalentes reductores en forma de NADPH disponible en el citosol de estas células y que el citrato pueda asegurar que esto ocurra, y más eficazmente que un análogo funcional como un intermedio del ciclo de Krebs como oxaloacetato, ácido málico o fumarato.

Es ventajoso incluir hupercina A o análogos funcionales de los mismos (fracción e) especialmente en aquellos productos que son diseñados para ser usados para la prevención y el tratamiento de los síndromes de demencia, especialmente en aquellas fases de la enfermedad donde el metabolismo de acetilcolina se ve muy afectado. La hupercina A debería ser incluida en cantidades de 0.04 a 2, preferiblemente de 0.07 a 1, más preferiblemente de 0.08 a 0.5 mg por dosis diaria. También puede utilizarse como un análogo un extracto de hierbas determinadas como Huperzia serrata, cuando el contenido y pureza en hupercina A se estandariza. Se puede utilizar una cantidad de 0.04 a 20 mg, preferiblemente de 0.07 a 2 mg por dosis diaria de dicho extracto. También pueden usarse derivados lipofílicos de hupercina A, por ej. aquellos obtenidos mediante la modificación de los grupos amino primarios y/o secundarios.

Según la invención las preparaciones que comprenden una fracción a), una fracción b) y una fracción c) como se ha descrito anteriormente junto con hupercina y/o citrato son muy preferidos ya que estos producen en algunos pacientes una actividad inesperada más elevada que un producto que comprenda la fracción a, b y c sin hupercina y/o citrato.

El preparado preferiblemente contiene una fracción f) uno o más de carnitina, vitamina B1, vitamina B5 y coenzima Q10 o análogos funcionales de los mismos. Como equivalentes funcionales de carnitina se pueden mencionar las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas o alcanoil y acilo carnitinas [acetil-L-carnitina], que son particularmente útiles, o mezclas de las mismas. La carnitina es ventajosamente incluida en productos que están destinados para ser usados en pacientes que sufren síndromes de demencia. Preferiblemente se utiliza un derivado lipofílico en estos productos como fuente de carnitina. Es más preferible usar acetil-L-carnitina. Este componente proporciona grupos acetilo en el cerebro por motivos biosintéticos. La carnitina debería ser incluida en una cantidad de 0.1 a 3 g, preferiblemente de 0.2 a 1 g por dosis diaria. La Vitamina B5 puede ser incluida por ejemplo como pantotenato de calcio u otra forma estable. La dosis preferida es de 8 a 80 mg, preferiblemente de 12 a 40 mg del producto por dosis diaria.

Para productos que están destinados a ser usados en el tratamiento o prevención de la progresión más avanzada de síndromes de demencia se prefiere usar una fuente de tiamina lipofílica tal como benfotiamina, allitiamina, fursultiamina u octotiamina. Se puede retrasar la degeneración de la función cerebral, como la que se observa durante la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, con el producto según la invención. En productos para este tipo de pacientes es ventajoso incluir también respectivamente taurina y ácido gamma-amino butírico o derivados de

ES 2 326 928 T3

los mismos como el piracetam. Si se incluye la coenzima Q10, la cantidad puede ser de 0.8 a 200 mg y preferiblemente de 5 a 70 mg. Las cantidades pueden bajar debido al efecto beneficioso de los fosfolípidos en la función de la membrana.

También puede haber una fracción g) que provea propiedades antioxidantes. La fracción g) contiene antioxidantes seleccionados de vitamina C, vitamina E, ácido lipoico, sales de selenio y carotenoides. Una fracción h) contiene un extracto de ginkgo biloba. Este extracto es obtenido de las hojas y es rico en flavonoides y especialmente terpenoides, en particular ginkgolides. Por ejemplo parece ser eficaz un extracto que comprenda al menos el 4% de ginkgolides.

El preparado contiene preferiblemente los componentes indicados arriba de las fracciones diferentes en una cantidad superior a la ingesta diaria recomendada. Por dosis diaria el preparado de la invención comprende preferiblemente:

al menos 120 mg de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga;

al menos 200 mg de fosfolípidos;

al menos 200 μ g de ácido fólico; y

al menos 0.5 g de citrato.

Más preferiblemente, el preparado comprende por dosis diaria:

al menos 20 mg, preferiblemente al menos 50 mg de ácido eicosapentanoico

al menos 50 mg, preferiblemente al menos 200 mg de ácido docosahexaenoico

al menos 50, mg preferiblemente al menos 100 mg de ácido araquidónico

al menos 200 mg, preferiblemente al menos 1000 mg de fosfatidilserina,

al menos 200 μ g, preferiblemente al menos 400 μ g de ácido fólico

al menos 100 mg, preferiblemente al menos 200 mg de magnesio

al menos 5 mg, preferiblemente al menos 10 mg de zinc

al menos 2 mg, preferiblemente al menos 2.5 mg de vitamina B6

al menos 2 μ g, preferiblemente al menos 4 μ g de vitamina B12

al menos 1.0 g, preferiblemente al menos 1.5 g de citrato.

Las preparaciones según la invención pueden ser utilizadas en el tratamiento y/o prevención de problemas vasculares, trastornos cardio y cerebrovasculares y una serie de problemas secundarios. La naturaleza y el impacto del último depende del modelo de tiempo y el grado de disminución del flujo sanguíneo y la función del órgano/tejido que se trate. Los daños en las células endoteliales pueden conducir también a la pérdida de elasticidad e incluso a una lesión local de los vasos sanguíneos.

Ejemplos de problemas del sistema cardiovascular son la aterosclerosis ocluyente, angina de pecho, infarto de miocardio, accidentes vasculares cerebrales, trombosis, enfermedad de M. Bürger, varices, tromboflebitis y el síndrome de Raynaud. Los daños en las células endoteliales también pueden dar lugar a una vasoconstricción localizada. Cuando el daño en las células endoteliales tiene un carácter más sistemático puede conducir a un aumento de la presión sanguínea. Otros trastornos vasculares que pueden ser tratados con el producto son la aterosclerosis, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensión arterial, angina de pecho, accidentes cerebrovasculares, trastornos temporales asociados con la isquemia, trombosis venosa, trombosis postparto, infarto de miocardio, venas varicosas (varices), tromboangiitis ocluyente y aterosclerosis ocluyente.

Problemas secundarios que se tratan con el producto son algunos problemas que suceden después de traumatismos mecánicos, tales como ocurre en accidentes, durante o después del parto y durante la cirugía. Otros ejemplos de problemas secundarios tratables son problemas relacionados con la pérdida de audición (especialmente los asociados a quimioterapia o envejecimiento) con una disfunción del hígado, estómago, riñones, piernas, pulmón o próstata y enfermedad repentina (incidente cerebrovascular) o crónica de las funciones cerebrales. Un uso especialmente preferido se basa en la prevención de la degeneración cognitiva en personas con riesgo de enfermedad de Alzheimer o demencia vascular.

ES 2 326 928 T3

Consideramos que muchos de los síndromes de demencia encuentran su causa básica en trastornos cardiovasculares. Un suministro de sangre eficaz proporcionaría cantidades suficientes de nutrientes al cerebro, lo que contribuye a la respuesta antiinflamatoria a los depósitos de los polímeros del péptido AB y ayuda a degradar las placas. Un suministro de sangre adecuado puede ayudar a prevenir además los procesos oxidativos degenerativos que se observan en muchos trastornos neurológicos, como en la enfermedad de Parkinson (en la sustancia negra) y ayuda a la biosíntesis y el metabolismo de los neurotransmisores tal como el ácido gamma-amino butírico y la dopamina.

Ejemplo 1

Cápsula para el uso en personas con demencia tres veces al día

La cápsula es preparada usando métodos conocidos en la técnica y comprende como componentes activos:

ADH	50 mg
AEP	75 mg
fosfolípidos*	250 mg
Ácido fólico	200 µg
vitamina B12	25 mg
Huperzia serrata	100 ug
vitamina B1	100 mg
coenzyma Q10	10 mg
vitamina E	200 mg
Gingko biloba	120 mg
* fosfatidilcolina 130 mg, fosfatidilserina 120 mg (sintético)	

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 326 928 T3

Ejemplo 2

Pudín para mejorar las condiciones vasculares y trastornos secundarios tales como síndromes de demencia. El pudín se hace a base de leche de vaca, almidón, azúcar y aromatizantes preparándolo por métodos conocidos en la técnica y comprende como ingredientes activos por porción de 200 ml:

10	fosfolípidos de huevos	4 g
	(proporciona aproximadamente 20 mg de ADH y 20 mg de AA y los 100 mg fosfolípidos comprenden unos 77 % de fosfatidilcolina y 16 % de fosfatidiletanolamina) fosfatidilserina	
15	Aceite de pescado encapsulado	0.3 g
20	(proporciona aproximadamente 30 mg de ADH y 30 mg de AEP)	
	Aceite celular simple (25 mg AA)	0.06 g
25	Ácido fólico (monoglutamato sintético)	0.3 mg
	vitamina B6 (piridoxina)	3 mg
30	zinc (ZnSO ₄)	10 mg
	magnesio (MgO)	100 mg
35	vitamina B12 (cianocobalamina)	3 µg
	citrato/ácido cítrico	1.2 g
40	Tiamina HCl	2 mg
	Vitamina E	20 mg
45	manganesio (MnO)	10 mg

Ejemplo 3

Concentrado en polvo que consta de los componentes activos que se dan en el Ejemplo 2 y además 0.1 g de aromatizante naranja y maltodextrina para formar una masa total de 10 g. Esta cantidad se envasa en un sobre pequeño y se puede utilizar para ser reconstituido en cualquier bebida (leche, zumo de frutas, etc.).

ES 2 326 928 T3

Ejemplo 4

Polvo para la mejora de la función vasoendotelial compuesto por

5	lecitina de soja*	3 g
	ácido fólico	400 µg
10	vitamina B6	3 mg
	vitamina B12	4 µg
15	zinc	15 mg
	magnesio	150 mg
20	ácido cítrico/citrato (pH del producto 7.0)	2.2 g
	maltodextrinas	hasta hacer un peso total de 10 g
25	* fosfatidilcolina:fosfatidiletanolamina:fosfatidilinositol = 24:22:15	

Ejemplo 5

30 Barra de muesli de aproximadamente 25 g compuesta de azúcar, cereales y trozos de fruta seca que comprende como componentes activos:

35	lecitina de soja *	2 g
	aceite de pescado encapsulado	0.6 g
	SCO (AA)	0.3 g
40	ácido fólico	400 µg
	piridoxamina	3 mg
45	cianocobalamina	5 µg
	óxido de zinc	30 mg
50	óxido de magnesio	200 mg
	mezcla de ácido cítrico/citrato pH 6.5	2 g
55	extracto de Huperzine serrata	150 µg
	extracto de Gingko biloba	200 mg
60	sulfato de calcio	300 mg
	vitamina D	10 µg
65	* fosfatidilcolina:fosfatidiletanolamina: fosfatidilinositol = 45:26:14	

La barra es recubierta con una capa de chocolate.

Documentos citados en la descripción

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante fue recopilada exclusivamente para la información del lector y no forma parte del documento de la patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores y omisiones.*

Patentes citadas en la descripción

- 10 • WO 9911625 A [0015]
- EP 0213724 A [0016]
- US 5234702 A [0017]
- 15 • US 5077069 A [0017]
- WO 9921565 A [0018]
- EP 0711559 A [0019]
- 20 • US 8801693 W [0019]
- EP 0891719 A [0030]

25 **Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción**

- **CHANG S. J.** *Nutrition Research*, 1999, vol. 19, no. 11. 1613-1624 [0012]

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Preparado para el uso en la prevención y/o tratamiento de síndromes de demencia comprendiendo las fracciones siguientes:
 - a) ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que comprenden al menos uno de los ácidos grasos Ω -3, ácido eicosapentanoico y ácido docosahexaenoico;
 - b) fosfolípidos cuya fracción contiene al menos dos fosfolípidos diferentes seleccionados del grupo que consiste en fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina;
 - c) compuestos que son un factor en el metabolismo de la metionina cuya fracción contiene al menos ácido fólico.
2. Preparado según la reivindicación 1, que comprende además al menos un antioxidante seleccionado de vitamina C, vitamina E, ácido lipoico, sales de selenio y carotenoides.
3. Preparado según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además una fracción d), citrato o ácido cítrico.
4. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, que comprende además una fracción e), hupercina A o los análogos funcionales de los mismos.
5. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, donde la fracción c) contiene al menos 200 μ g, preferiblemente al menos 400 μ g de ácido fólico por dosis diaria.
6. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, donde la fracción a) además comprende al menos uno de los ácidos grasos ω -6, ácido araquidónico y ácido dihomogammalinolénico.
7. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, donde la fracción b) comprende fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina.
8. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, donde la fracción c) contiene además vitamina B6.
9. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, para el uso en el tratamiento de la degeneración cognitiva en personas con riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.
10. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la fracción c) contiene además SAME, colina, betaina y/o cobre.
11. Preparado según la reivindicación 10, donde la fracción c) comprende zinc y cobre, donde la proporción de peso de zinc a cobre se sitúa entre 5 y 12.
12. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11, que comprende por dosis diaria:
 - al menos 120 mg de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga comprendiendo al menos 50 mg de ácido docosahexaenoico;
 - al menos 200 mg de fosfolípidos;
 - al menos 200 μ g de ácido fólico; y
 - al menos 500 mg de citrato.
13. Preparado adecuado para el uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos vasculares o trastornos secundarios asociados a los mismos comprendiendo las fracciones siguientes:
 - a) ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga comprendiendo al menos uno de los ácidos grasos Ω -3 de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexaenoico;
 - b) fosfolípidos cuya fracción contiene al menos dos fosfolípidos diferentes, seleccionados del grupo consistente en fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina;
 - c) compuestos que son un factor en el metabolismo de la metionina cuya fracción contiene al menos 200 μ g de ácido fólico por dosis diaria.
14. Preparado según la reivindicación 13, comprendiendo además al menos un antioxidante seleccionado de vitamina C, vitamina E, ácido lipoico, sales de selenio y carotenoides.

ES 2 326 928 T3

15. Preparado según la reivindicación 13 o 14, comprendiendo además una fracción d), citrato o ácido cítrico.

16. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 13 a 15, comprendiendo además una fracción e) hupercina A o análogos funcionales de los mismos.

17. Preparado según cualquiera de las reivindicaciones de 13 a 16, donde la fracción c) contiene al menos 400 μg de ácido fólico por dosis diaria.

18. Uso de un preparado para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos vasculares o trastornos secundarios asociados a los mismos, comprendiendo dicho preparado las fracciones siguientes:

- a) ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga comprendiendo al menos uno de los ácidos grasos Ω -3, ácido eicosapentanoico y ácido docosahexaenoico;
- b) fosfolípidos cuya fracción contiene al menos dos fosfolípidos diferentes, seleccionados del grupo consistente en fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina;
- c) compuestos que son un factor en el metabolismo de la metionina cuya fracción contiene al menos ácido fólico.