



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 332 669**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/14 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07116909 .8**
96 Fecha de presentación : **30.07.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1870103**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

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

30 Prioridad: **31.07.1998 US 95002 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2010

73 Titular/es:
MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
5 Cambridge Center
Kendall Square, Room NE25-230
Cambridge, Massachusetts 02142-1324, US

72 Inventor/es: **Watkins, Carol y**
Wurtman, Richard, J.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 332 669 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere al uso de (a) uridina o una fuente de uridina con (b) un compuesto adicional en la fabricación de una composición para tratar un trastorno de la memoria, donde dicho compuesto adicional es colina, un precursor de la colina, una sal de colina o una mezcla de los mismos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que compuestos a partir de dichos compuestos (a) y (b) para utilizarlos en el tratamiento de un trastorno de la memoria.

15 **Descripción de la técnica relacionada**

Esta invención surge a raíz del inesperado descubrimiento de que el incremento en los niveles de uridina tras administrar uridina o una fuente de uridina a ciertos animales que incluyen pacientes humanos, conduce a mayores niveles de citidina en un cuerpo humano y en particular en el cerebro humano. Por lo tanto, el administrar uridina o 20 precursores de uridina a pacientes humanos que requieren citidina puede ser tan beneficioso como la administración de citidina o precursores de citidina. Sin embargo, el beneficio potencial de administrar uridina o una fuente de uridina es abrumadoramente mayor que el beneficio de administrar citidina. Esto es debido a que la citidina, a diferencia de la uridina, o no puede cruzar o cruza con mucha menor eficiencia que la uridina la barrera sangre-cerebro (Cornford *et al.*, Independent blood-brain barrier transport systems for nucleic acid precursors. *Biochim. Biophys. Acta* 349:211-25 219,1975).

De acuerdo a los conocimientos relacionados con el metabolismo de los compuestos de pirimidina, en la técnica se tienen conocimientos de enzimas, tales como la citidina deaminasa (EC 3.5.4.5), que convierten la citidina en uridina. La citidina deaminasa se encuentra presente en algunos procariontes y eucariontes, incluso los seres humanos, los 30 primates y algunos roedores aunque algunas especies no cuentan con esta enzima. Sin embargo, de acuerdo a la lista de EC (clasificación de enzimas) no se conocen ejemplos de enzimas parecidas a las aminasas que sean capaces de la acción opuesta, o sea, convertir la uridina en citidina.

El estado de la técnica referente al proceso de la conversión de uridina a citidina también es limitado. Pareciera 35 que existe una sola publicación, la cual cita dos referencias previas, en la cual se sugiere que una fracción soluble del hígado de ratas y posiblemente del cerebro podrían catalizar *in vitro* y *in vivo* la conversión del nucleótido uridina en el nucleótido citidina (Dawson. Enzymic conversion of uridine nucleotide to cytidine precursor by rat brain. *J. Neurochem*, 15:31-34, 1968). Aun cuando este informe implicó la posibilidad de tal reacción enzimática en ratas, la actividad de la enzima no pareciera ser lo suficientemente potente. En comparación con la dosis inicial administrada de uridina (considerada como 100%) los niveles más altos de citidina recién convertida *in vivo* fueron de 12,4% en el 40 hígado y 9% en el cerebro. Las tasas de conversión *in vitro* fueron de 5,4% en el hígado y de 8,05% en el cerebro. O sea, los máximos niveles observados estuvieron en el rango de 5,4-12,4%. Desde un punto de vista estadístico todas estas cifras están dentro del rango de dispersión típico en un contador gamma (15%) y un experto puede desecharlos como insignificantes o irreproducibles. Más aún, Dawson mismo indica que no le fue posible recuperar un nucleótido con las características espectrofotométricas de la citidina y admite que sus conclusiones se basaban en conjeturas 45 probabilísticas. Por lo tanto, el supuesto fenómeno observado por Dawson podría haber sido debido a una mala interpretación de algún artefacto experimental y se sabe que la citidina medida experimentalmente puede confundirse fácilmente con la tirosina, la cual es un compuesto aminoácido sin relación alguna con la primera (ver Fig. 1).

Por lo tanto, incluso si pudiera existir una enzima que catalizase la conversión de uridina en citidina en ratas, su 50 actividad no es lo suficientemente potente para incrementar los niveles de citidina a un nivel que pueda medirse y comprobarse más allá de toda duda. Por lo tanto, estos niveles podrían no ser suficientes para justificar su explotación práctica en aplicaciones clínicas. En efecto, en ningún punto en la publicación de Dawson existe alguna sugerencia o intento de hacer una sugerencia respecto a que el proceso de conversión de la uridina en citidina podría ser de 55 utilidad para alguna modalidad médica. Además, como es el caso con muchas otras enzimas y vías metabólicas, esta enzima en particular podría estar presente en ratas pero no en los seres humanos. Un experto en la materia sabe que un descubrimiento de un proceso biológico en una especie de animales, por ejemplo, en ratas, no necesariamente significa que un proceso similar esté presente en otro animal, como, por ejemplo, el hombre. Basado en esto, un experto en la materia no estará lo suficientemente motivado en explotar este fenómeno para ningún propósito útil que no sea el 60 de una herramienta experimental para estudiar el metabolismo enzimático en ratas. En consecuencia, el estado de la técnica no menciona nada en cuanto al uso del proceso de la conversión de la uridina en citidina para cualquier aplicación significativa.

La uridina es un nucleósido de pirimidina y es esencial para la síntesis de los ácidos ribonucleicos y los glicógenos 65 tisulares como la glucosa UDP y la glucosa UTP. Los usos médicos de la uridina por sí sola están limitados al tratamiento de trastornos genéticos relacionados con las deficiencias en la síntesis de pirimidina tales como la aciduria orótica (Becroft DM, et al, Hereditary orotic aciduria: long-term therapy with uridine and a trial of uracil *J Pediatr*. 1969 Nov; 75(5): 885-891). Se conocen otros usos menos comunes de la uridina por sí sola tales como para el trata-

miento de convulsiones y epilepsia (Roberts CA, *et al.*, Uridine anticonvulsant effects: selective control of nucleoside incorporation in experimental epilepsy. *Epilepsia*. 1974 Dec; 15(4): 479-500). Más comúnmente, la uridina se utiliza en combinación con la citidina (Monticone GF, *et al.*, On the therapeutic use of the nucleosides, cytidine and uridine, in some neurological diseases, *Minerva Med.* 1966 Dec 19; 57(101): 4348-4352). El uso de esta combinación dual en particular va desde enfermedades hepáticas y renales hasta un número de enfermedades neurológicas y cerebrovasculares, pero tales usos son irrelevantes para la presente invención dirigida al uso de uridina sin el uso concomitante con citidina.

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

La patente de los EE.UU. No. 5.470.838, otorgada a von Borstel *et al.*, el 28 de noviembre de 1995, revela el método de administración de uridina o citidina exógena en la forma de uridina o citidina acilata y que dichos compuestos son útiles para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los infartos miocárdicos y la cirrosis hepática. Von Borstel *et al.* proponen utilizar ambas formas de pirimidinas puesto que no les resultó obvio que el uso de la uridina sola fuese efectivo. El absoluto requisito de utilizar tanto citidina como uridina se debió a la falta de conocimientos y anticipación al estado de la técnica respecto a que la uridina pudiera convertirse en citidina, especialmente en los seres humanos. Un experto en la materia reconocerá que el asunto de composición revelado es diferente y que las enfermedades a ser tratadas no son las mismas a las de la invención presente.

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

Spiers *et al* (Arch. Neurol 53 (1996), 441-448) describen que la terapia con citicolina mejoró el funcionamiento de la memoria verbal en personas mayores con memorias relativamente ineficientes. Se sugirió que la citicolina resultó ser efectiva en el tratamiento del declive cognitivo relacionado con la edad que puede ser un precursor de la demencia.

Aunque todas estas patentes y referencias del estado de la técnica revelan por lo menos uno o varios aspectos de la invención presente, ninguna de ellas enseña específicamente que los niveles de citidina en los seres humanos pueden ser elevados mediante la administración de uridina o fuentes de uridina, siendo ello útil para el tratamiento de ciertos trastornos neurológicos o cerebrales. Estos trastornos comprenden trastornos asociados con el envejecimiento tales como el declive de la memoria y el declive relacionado con la edad de las funciones cognitivas. Estos trastornos también comprenden los declives de memoria y las disfunciones cognitivas afines asociadas a condiciones patológicas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Lewy Body y/o demencias tales como la enfermedad de Huntington y la demencia a raíz del SIDA. También pueden ser tratadas otras disfunciones cognitivas, o sea, trastornos de la atención, del estado de alerta, de la concentración y del enfoque y la dislexia. Se pueden imaginar otros usos de la terapia con uridina como el tratamiento de los trastornos emocionales y del estado de ánimo, como por ejemplo, la manía, la depresión, el estrés, el pánico, la ansiedad, el insomnio, la distimia, la psicosis, los trastornos afectivos estacionales y los trastornos bipolares. También pueden tratarse enfermedades neurológicas como las ataxias, incluso la ataxia de Friedreich y los trastornos de locomoción como la discinesia tardía. También pueden imaginarse métodos para tratar derrames cerebrales, trombosis cerebrales, las isquemias y las enfermedades cerebrovasculares afines resultantes de la hipoxia además de los síndromes conductuales y neurológicos que se presentan tras traumas cerebrales, lesiones de la médula espinal o anoxia. También son posibles métodos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico, como por ejemplo, los trastornos neuromusculares como la miastenia gravis, el síndrome de post-polio y las distrofias musculares. También es posible imaginar los métodos para tratar enfermedades neurológicas asociadas con la vía dopaminérgica, como por ejemplo, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson tratadas con una terapia de combinación en la cual la uridina es uno de los constituyentes.

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

Resumen de la invención

Esta invención está basada en el descubrimiento inesperado de que la administración de uridina en seres humanos conduce a un incremento en la citidina sistémica y cerebral. La presente invención se refiere al uso de (a) uridina o una fuente de uridina con (b) un compuesto adicional en la fabricación de una composición para tratar un trastorno de la memoria, donde dicho compuesto adicional es colina, un precursor de la colina, una sal de colina o una mezcla de los mismos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que constan de dichos compuestos (a) y (b) para utilizarlos en el tratamiento de un trastorno de la memoria.

ES 2 332 669 T3

Los términos “precursor de uridina” o “fuente de uridina” o “profármaco de uridina” se utilizan de manera intercambiable y en lo sucesivo significan compuestos, como por ejemplo, sales de uridina o productos alimenticios que contienen uridina, que se transforman en uridina al administrarlos a un huésped tal como un ser humano.

5 Los trastornos neurológicos a ser tratados de acuerdo a la presente invención comprenden los trastornos de la memoria asociados al envejecimiento además de declives de la memoria y de las disfunciones cognitivas asociadas a condiciones patológicas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Lowy Body y/o las demencias como la enfermedad de Huntington y la demencia a causa del SIDA.

10 La colina está involucrada en el metabolismo y en el transporte de lípidos y es un componente de un número de importantes compuestos biológicos entre ellos los fosfolípidos de las membranas como la lecitina y esfingomielina. La colina también es un precursor de la acetilcolina, uno de los más importantes neurotransmisores. Aunque es un nutriente requerido por varias especies de animales, actualmente la colina no está designada como un nutriente esencial para los seres humanos. Sin embargo, estudios clínicos recientes han demostrado que la misma es esencial para la
15 función hepática normal. Además, una gran masa de evidencia proveniente de los campos de la biología molecular y la biología celular demuestra que ciertos fosfolípidos desempeñan un rol crítico en la generación de segundos mensajeros para la transducción de señales a través de membranas celulares. Este proceso involucra una cascada de reacciones que traducen un estímulo celular externo tal como una hormona o un factor de crecimiento en una expresión de transporte, metabólica, de crecimiento o genética. Los trastornos en el metabolismo de los fosfolípidos pueden interferir con este
20 proceso y pueden ser las causas subyacentes de ciertos estados de dolencia tales como el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la colina por sí sola no es útil como modalidad terapéutica. En vista de la presente invención, es apropiado considerar la colina o los precursores de la colina en combinación con uridina o una fuente de uridina.

Es un objetivo adicional de esta invención el establecer una sinergia entre la uridina y diversos componentes que
25 afectan la vía colinérgica y/o el metabolismo de los fosfolípidos. Entre éstos se encuentran la colina-CDP, la colina, las sales de colina, la lecitina o fosfatidilcolina, la fosfatidiletanolamina, varios ácidos grasos, por ejemplo, el ácido linoleico, y otros conocidos por la técnica que son compuestos o mezclas de los mismos involucrados en la síntesis de los fosfolípidos.

30 Descripción breve de los dibujos

La Fig. 1 ilustra la coincidencia de los picos de citidina y tirosina (6.5) al ensayarse mediante un método estándar de cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

35 La Fig. 2 ilustra los distintivos picos de citidina (3.25) y tirosina (2.92) al ensayarse con un método modificado de HPLC, el cual utiliza un tampón de elución con un contenido bajo de metanol.

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

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

Descripción de las realizaciones preferidas

45 Las composiciones preparadas de acuerdo a la presente invención son para incrementar los niveles sistémicos y cerebrales de citidina en un paciente humano mediante la administración de uridina o una fuente de uridina en combinación con colina, un precursor de la colina, una sal de colina o una mezcla de los mismos. Dichas composiciones podrán además incorporar de manera adicional fármacos que incrementen la disponibilidad de la uridina. Entre tales
50 fármacos se encuentran fármacos que actúan como inhibidores de la uridina fosforilasa como el barbiturato de bencilo o derivados del mismo. Entre tales fármacos se encuentran fármacos que actúan como compuestos inhibidores de la secreción de uridina como el dilazep o la hexobendina. Entre tales fármacos se encuentran fármacos que actúan como competidores del transporte renal de la uridina como la L-uridina, la L-2',3'-dideoxiuridina y la D-2',3'-dideoxiuridina. Las composiciones reveladas son beneficiosas para un paciente humano que las necesite y que actúen en sinergia
55 con la uridina para la generación de los fosfolípidos involucrados en la formación y reparación de las células de las membranas cerebrales. Más específicamente, los compuestos a base de colina se consideran compuestos que actúan en sinergia con la uridina o la fuente de uridina. Entre ellos están la colina, las sales o ésteres de colina, tales como el bitartrato o el estearato de colina o afines, o compuestos que se disocian en colina, tales como la esfingomielina, la citidina-difosfo-colina o citicolina o CDP-colina, las acilglicerofosfocolinas, como, por ejemplo, la lecitina, la liso-
60 lecitina, la glicerofosfatidil-colina, mezclas de las mismas o parecidas. Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero a menos que se indique lo contrario, estos son a título enunciativo mas no limitativo.

Ejemplo 1

65 En este ejemplo se establece un método que supera el problema de la coincidencia de los picos de la citidina y la tirosina al ser ensayados mediante un método de cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por su sigla en inglés) estándar para medir los diversos nucleósidos en los fluidos biológicos (ver la Fig. 1). Utilizando el método de cromatografía HPLC estándar, uno puede, sin embargo, fácilmente distinguir el pico de la uridina del pico de la

citidina. Se puede conseguir una descripción detallada del método de cromatografía HPLC en, por ejemplo, Lopez Coviella *et al.*, (Evidence that 5'-cytidinephosphocholine can affect brain phospholipid composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J Neurochemistry* 65: 889-894, 1995). La cromatografía HPLC modificada se realiza de la misma manera que una cromatografía HPLC estándar excepto que el tampón de elución contiene una
 5 pequeña cantidad de metanol (0.1%) en vez de ácido fórmico y como resultado de ello la citidina puede distinguirse del compuesto no relacionado tirosina (Fig. 2). Este método es útil para distinguir a la citidina de los efectos de enmascaramiento del aminoácido tirosina, el cual podría estar presente simultáneamente en los fluidos biológicos ensayados, como, por ejemplo, el plasma o el fluido cerebroespinal (CSF, por su sigla en inglés). Debido al traslape
 10 entre la citidina y la tirosina, es muy probable que los resultados de los estudios que han utilizado el estado previo de la técnica para la medición de citidina, incluso los propios estudios arriba indicados de los actuales inventores, hayan sido interpretados incorrectamente.

Ejemplo 2

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

35 Ejemplo 3

En el Ejemplo 3 se lleva a cabo un estudio clínico con lo objetivo de tratar trastornos de la memoria y disfunciones cognitivas asociadas al envejecimiento además del declive de la memoria y de las disfunciones cognitivas asociadas a
 40 condiciones patológicas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Lewy Body y/o las demencias como la enfermedad de Huntington y la demencia causada por el SIDA. Los pacientes con demencia no patológica asociada al envejecimiento también están incluidos. Se administraron diariamente dosis orales de uridina por sí sola en un rango de 5 mg a 50,000 mg a cinco pacientes de sexo masculino y a cinco pacientes de sexo femenino que sufrían de una de las enfermedades arriba indicadas El ajuste de la dosificación para seleccionar la dosis
 45 farmacéutica que sea óptimamente efectiva es un procedimiento de rutina bien conocido por los expertos en la materia. El término dosis "terapéuticamente efectiva" o "farmacéuticamente efectiva" o "farmacológicamente efectiva" de un fármaco como se utiliza en lo sucesivo en el presente documento significa la cantidad (dosis) del fármaco que proporciona el efecto clínico deseado en por lo menos el 10% de la población de los pacientes tratados.

Varios otros compuestos a base de uridina diferentes a la uridina en sí sirven como fuentes de uridina o precursores
 50 de uridina. Estos son alimentos o productos dietéticos ricos en uridina como lo son las algas; las sales de uridina como los fosfatos de uridina, la uridina acilada o similares. También se incluyen compuestos, como la colina-CDP, que aunque no están estructuralmente relacionadas con la uridina son capaces, sin embargo, de elevar los niveles de uridina en los pacientes tratados. Si lo requieren las exigencias de la terapia, dosis terapéutica o farmacológicamente
 55 efectivas de colina-CDP también son administradas dado a que se conoce que la administración de dichos fármacos eleva los niveles de uridina pero no los de citidina y como tales la colina-CDP o citicolina son por definición la fuente de uridina.

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

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

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

ES 2 332 669 T3

Si lo requieren las exigencias de la terapia, también son administradas dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas de compuestos que compiten con la uridina en el aclaramiento renal como la L-uridina, la L-2',3'-dideoxiuridina y la D-2',3'-dideoxiuridina o mezclas de las mismas según lo revelado en las patentes de los EE.UU. Nos. 5.723.449 y 5.557.689. Las dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas de uridina tal como se definen en el presente documento también son dosis que producen niveles de citidina en la sangre o cerebro que van entre 0,1 micromole (μM) a 1 milimole (mM). En términos generales, las dosis terapéutica o farmacológicamente efectivas tal como se define en el presente documento también son dosis de combinaciones de fármacos, los cuales producen el efecto deseado en por lo menos un 10% de la población de los pacientes tratados. Las dosis son administradas bien sea como dosis única o divididas en varias dosis. Los fármacos son administrados oralmente en forma de comprimido, cápsula o líquido o parenteralmente mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea.

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

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

Ejemplos de referencia 4-12

En el Ejemplo 4 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en el estudio son pacientes con una disfunción cognitiva, o sea, trastornos de la atención, del estado de alerta, de la concentración y del enfoque y la dislexia.

En el Ejemplo 5 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en este estudio son pacientes con trastornos emocionales y del estado de ánimo, como por ejemplo, la manía, la depresión, el estrés, el pánico, la ansiedad, el insomnio, la distimia, la psicosis, los trastornos afectivos estacionales y los trastornos bipolares.

En el Ejemplo 6 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en este estudio son pacientes con enfermedades neurológicas como las ataxias, incluida la ataxia de Freidreich.

En el Ejemplo 7 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en este estudio son pacientes con trastornos de locomoción como la discinesia tardía.

En el Ejemplo 8 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en este estudio son pacientes con derrames cerebrales, trombosis cerebrales, isquemias y enfermedades cerebrovasculares afines resultantes de una hipoxia.

En el Ejemplo 9 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en este estudio son pacientes con síndromes conductuales y neurológicos que se presentan tras traumas cerebrales, lesiones de la médula espinal y/o anoxia.

En el Ejemplo 10 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en este estudio son pacientes con enfermedades del sistema nervioso periférico, como, por ejemplo, los trastornos neuromusculares como la miastenia gravis, el síndrome de post-polio y las distrofias musculares.

ES 2 332 669 T3

En el Ejemplo 11 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en este estudio son pacientes con enfermedades neurológicas asociadas a la vía dopaminérgica, como, por ejemplo, la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson tratadas con una terapia de combinación en la cual la uridina es uno de los constituyentes.

5

En el Ejemplo 12 se lleva a cabo un estudio clínico, el cual por su diseño y sus principios es similar al estudio clínico del Ejemplo 3 excepto que los pacientes inscritos en este estudio son pacientes con otras enfermedades conocidas por la técnica y que involucran o dependen de las vías colinérgicas o del metabolismo de la uridina/citidina.

10

En lo posible, los estudios clínicos revelados en cualquiera de los ejemplos precedentes son precedidos por estudios *in vivo* en modelos animales, como, por ejemplo, el modelo del jerbo, de acuerdo a los procedimientos establecidos por la técnica.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. El uso de (a) uridina o una fuente de uridina y (b) un compuesto adicional en la fabricación de una composición para tratar un trastorno de la memoria, donde tal compuesto adicional es la colina, un precursor de la colina, una sal de la colina o una mezcla de las mismas.

10 2. Una composición farmacéutica que consta de (a) uridina o una fuente de uridina y (b) por un compuesto adicional, donde dicho compuesto adicional es la colina, un precursor de la colina, una sal de la colina o una mezcla de las mismas para utilizarse en el tratamiento de un trastorno de la memoria.

15 3. El uso de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, donde el precursor de la colina es la esfingomielina, la citidina-difosfo-colina, la acilglicerofosfocolina (AGP-colina), la fosfatidilcolina (PC) o una mezcla de las mismas.

20 4. El uso de las reivindicaciones 1 o 3 o las composiciones farmacéuticas de las reivindicaciones 2 o 3, donde la sal de la colina es cloruro de colina, bitartrato de colina, estearato de colina o una mezcla de las mismas.

25 5. El uso de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, donde el compuesto adicional es la fosfatidilcolina (PC).

30 6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a la 5 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a la 5, donde dicho trastorno de memoria es la enfermedad de Pick, la enfermedad de Lewy Body, la demencia o una combinación de las mismas.

35 7. El uso de la reivindicación 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, donde la demencia es la enfermedad de Huntington o la demencia producida por el SIDA.

40 8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a la 5 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a la 5, donde dicho trastorno de memoria es la enfermedad de Alzheimer (AD).

45 9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a la 5 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a la 5, donde dicho uso es en el tratamiento de disfunciones cognitivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer (AD).

50 10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a la 5 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a la 5, donde dicho trastorno de memoria el declive en la memoria ha asociado con el envejecimiento o el envejecimiento cerebral.

55 60 11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a la 10 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a la 10, donde dicha uridina o fuente de uridina es administrada en dosis desde alrededor de 10 mg a 10 g por día.

45

50

55

60

65

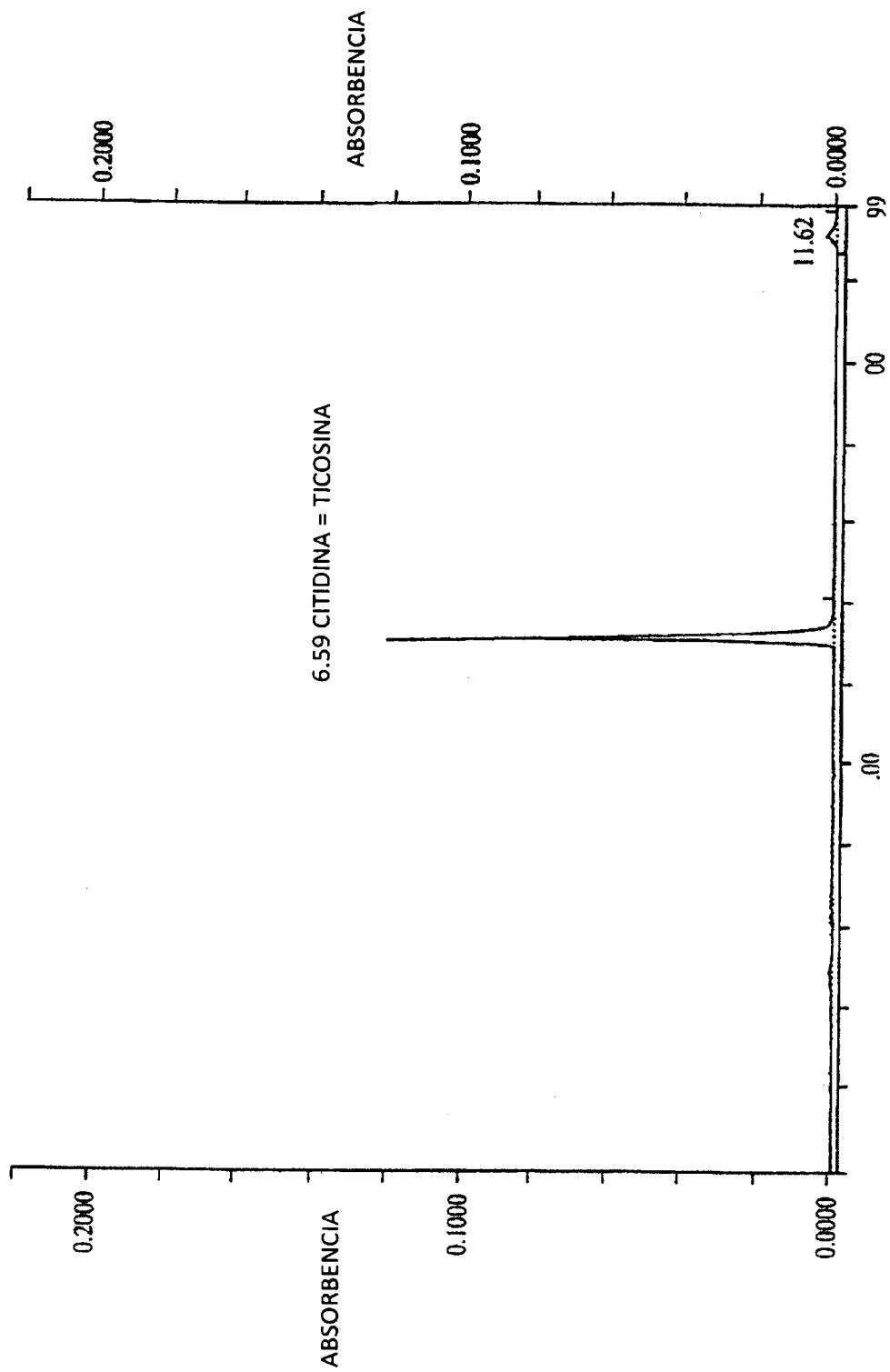


FIG. 1

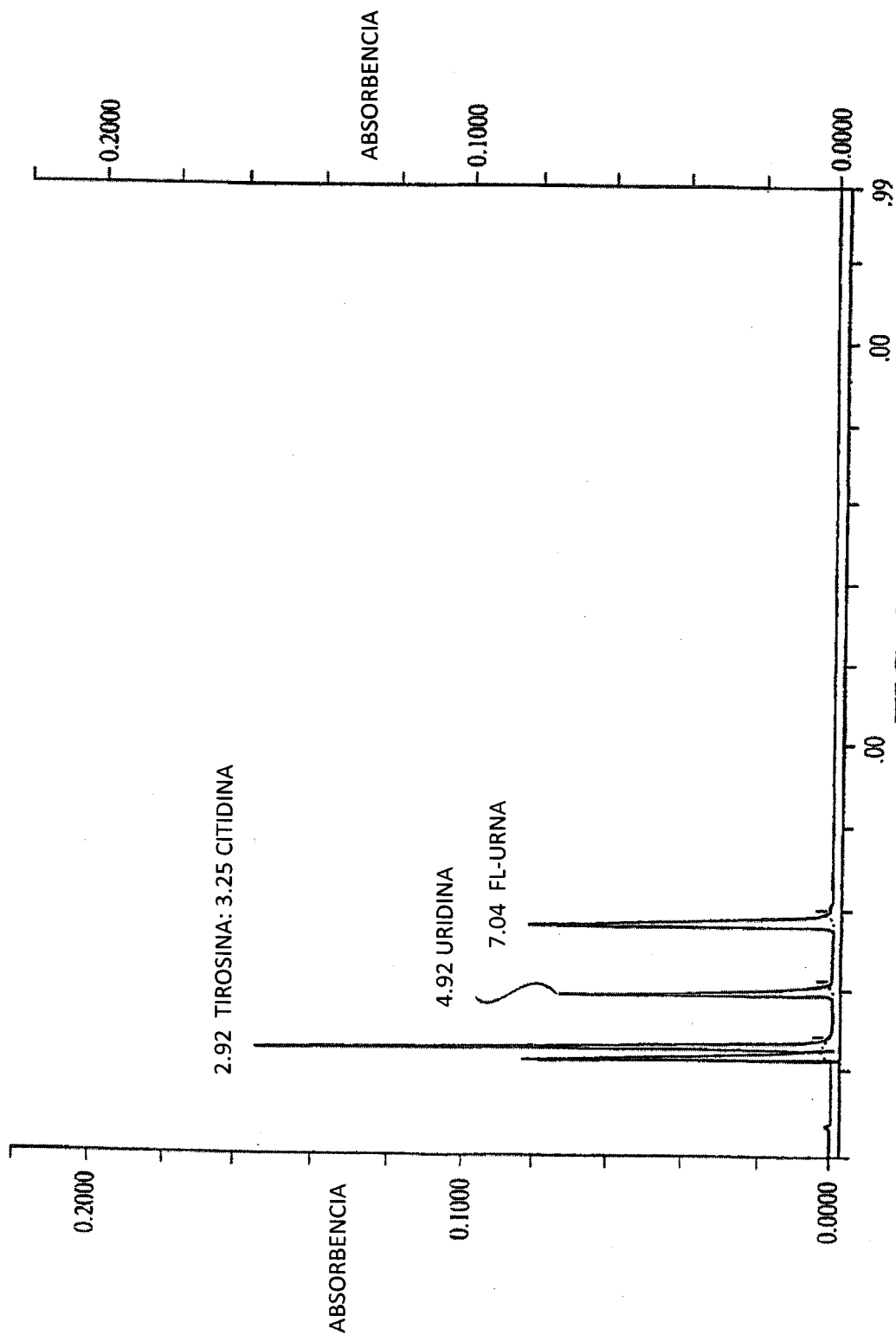


FIG. 2

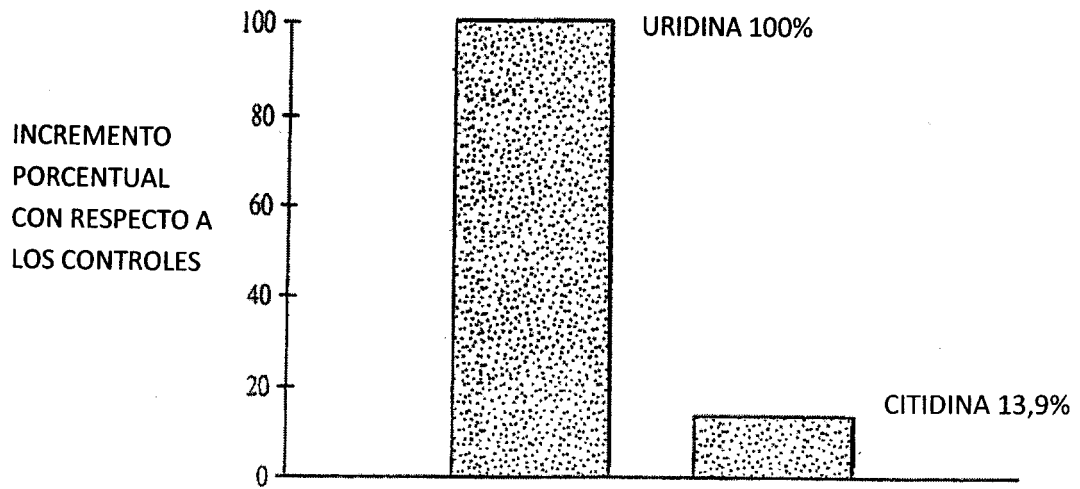


FIG. 3

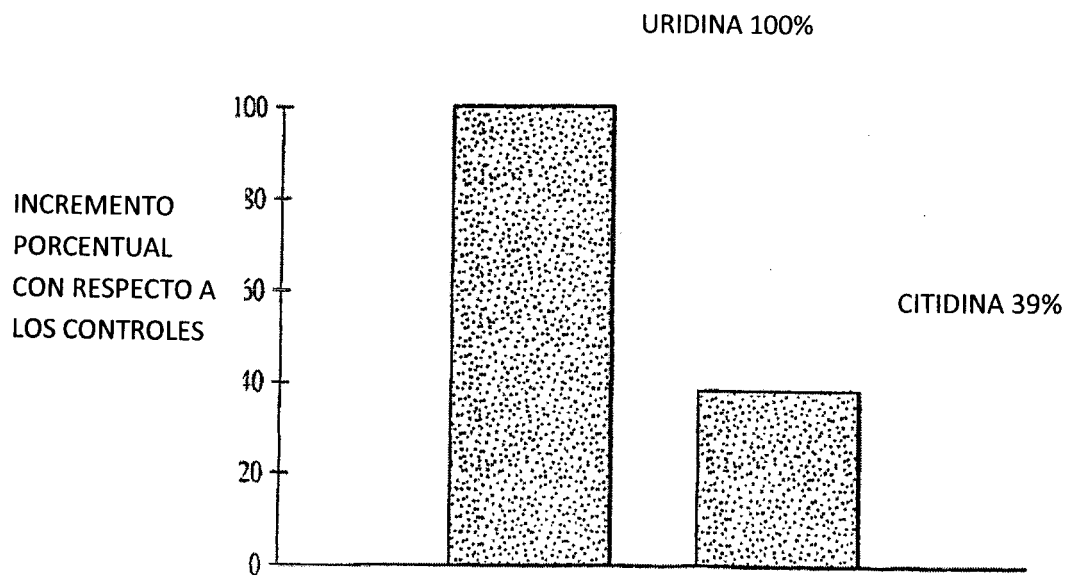


FIG. 4