

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 777**

51 Int. Cl.:

A61K 31/23 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2010 PCT/US2010/062054**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2011 WO11082111**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010 E 10841613 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2519234**

54 Título: **Terapia anaplerótica para la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

30.12.2009 US 291276 P

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

06.11.2017

73 Titular/es:

BAYLOR RESEARCH INSTITUTE (100.0%)

Suite 125, 3434 Live Oak Street

Dallas, TX 75204, US

72 Inventor/es:

BOTTIGLIERI, TEODORO, G. y

ROE, CHARLES, R.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 640 777 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

5 Terapia anaplerótica para la enfermedad de Alzheimer

Campo técnico de la invención

10 La presente invención, generalmente, se refiere al campo de los agentes de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer (AD) y al envejecimiento, y más particularmente al uso de una dieta cetogénica que comprende triglicéridos de cadena impar para mejorar la cognición, incrementar los cuerpos cetónicos circulantes y para reducir la actividad amiloide- β (A β) en pacientes con AD.

Antecedentes de la invención

15 Sin limitar el alcance de la invención, su esencia se describe en relación con el uso de una dieta anaplerótica para el tratamiento y la mitigación de los síntomas asociados con los estados neurodegenerativos que incluyen la AD.

20 El documento de la patente de los Estados Unidos núm. 6.335.361 concedida para Nathan (2002) describe los métodos para tratar los trastornos de la cognición, particularmente, los asociados con el envejecimiento. El método comprende administrar una combinación de una carnitina y un oxidante. Preferentemente, el oxidante es el ácido tióctico. Preferentemente se administran 0,12 gramos a 3 gramos de carnitina (particularmente ALC) y 0,12 y 1,5 gramos de ácido R-a-lipoico. Opcionalmente, se administran la coenzima Q y/o la creatina. Preferentemente se administran de 10 mg a 500 mg/día de coenzima Q10 y de 1 a 30 gramos/día de creatina. El mismo método puede usarse para tratar los déficits cognitivos asociados con la intoxicación por monóxido de carbono, lesión cerebral traumática leve, diabetes mellitus tipo 2, trastorno obsesivo-compulsivo, exposición a toxinas ambientales y otras afecciones.

30 La solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 20080287372 (Henderson, 2008) se refiere al campo de los agentes terapéuticos para el tratamiento del deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI). Particularmente, la presente invención usa composiciones que comprenden al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en un mamífero (por ejemplo, compuestos cetogénicos), administrados en una cantidad eficaz para el tratamiento o prevención de la pérdida de la función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido en AAMI. En una modalidad, la composición incluye triglicéridos de cadena media (MCT). En otra modalidad, las composiciones se administran en presencia de carbohidratos. La presente invención se refiere además, a formas de dosificación oral, particularmente, una bebida nutritiva que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en un mamífero.

40 La solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 20090253781 (Veech, 2009) describe las composiciones que comprenden cuerpos cetónicos y/o se proporcionan sus precursores metabólicos que son adecuados para la administración a seres humanos y animales y que tienen las propiedades de, entre otras, (i) aumentar la eficiencia cardíaca, particularmente, la eficiencia en el empleo de la glucosa, (ii) proporcionar una fuente de energía, particularmente, en la diabetes y estados resistentes a la insulina y (iii) tratar trastornos causados por el daño a las células cerebrales, particularmente, mediante el retraso o prevención del daño cerebral en las áreas cerebrales asociadas a la memoria, tal como las que se encuentran en el Alzheimer y afecciones similares. Estas composiciones pueden asumirse como auxiliares nutritivos, por ejemplo, para atletas, o para el tratamiento de afecciones médicas, particularmente las asociadas con la eficiencia cardíaca pobre, resistencia a la insulina y daño neuronal. La invención proporciona, además, métodos para el tratamiento y nuevos ésteres y polímeros para su inclusión en las composiciones de la invención.

50 Resumen de la invención

En la presente descripción se describe el uso de una dieta anaplerótica para la terapia de afecciones neurológicas y neurodegenerativas en sujetos humanos incluyendo la AD y el envejecimiento.

55 De acuerdo con la invención, se proporciona una formulación para uso en el tratamiento de un paciente adulto que sufre de la enfermedad de Alzheimer (AD) que comprende las etapas de:

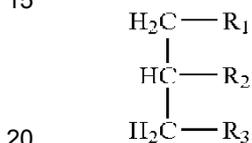
administrar la formulación al paciente en una cantidad suficiente para tratar de aliviar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (AD), en donde la formulación comprende triheptanoína.

60 en donde, las R1, R2 y R3 se esterifican en el cadena principal de glicerol, cada uno de ellos son independientemente ácidos grasos que comprenden cadenas de carbono impares que tienen de 5 a 15 átomos de carbono y uno o más aditivos opcionales seleccionados del grupo que consiste en agentes saborizantes, vitaminas, suplementos minerales, suplementos proteicos, agentes colorantes y conservantes. En un aspecto, las cadenas de carbono R1, R2 y R3 presentan cinco carbonos de longitud seleccionados de pentanoína, pentanoilcarnitina, ácido n-pentadecanoico, precursores de ácido graso de cinco carbonos y sus derivados. En un aspecto, el triglicérido de cadena impar es tripentanoína. En un aspecto, las cadenas de carbono R1, R2 y R3 tienen siete carbonos de longitud. En otro aspecto, el

triglicérido de cadena impar es triheptanoína. En otro aspecto, el trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer (AD) o envejecimiento.

5 Aún otra modalidad de la presente invención es un método para tratar a un paciente adulto que sufre de enfermedad de Alzheimer (AD) que comprende las etapas de: identificar el paciente adulto que necesita tratamiento contra la AD; y administrar una formulación de triheptanoína al paciente por vía enteral o parenteral en una cantidad suficiente para tratar o aliviar los síntomas de la AD. En un aspecto, la formulación comprende uno o más aditivos opcionales seleccionados del grupo que consiste en agentes saborizantes, vitaminas, suplementos minerales, suplementos de proteínas, agentes colorantes y conservantes. En otro aspecto, la composición se administra a un sujeto y aumenta un nivel de uno o más los cuerpos cetónicos circulantes en la sangre del sujeto humano.

15 Otra modalidad de la presente invención es una composición dietética y/o una dieta para proporcionar una dieta de alto contenido en grasas y baja en carbohidratos a un sujeto humano que comprende: uno o más triglicéridos de cadena impar que tienen la fórmula general:



25 en donde, las R1, R2 y R3 que se esterifican en el esqueleto de glicerol son cada una, independientemente, ácidos grasos que comprenden cadenas de carbono impares con 5 a 15 átomos de carbono; y uno o más aditivos opcionales seleccionados del grupo que consiste en agentes saborizantes, vitaminas, suplementos minerales, suplementos de proteínas, agentes colorantes y conservantes. En un aspecto, las cadenas de carbono R1, R2, y R3 son cinco carbonos de longitud seleccionados entre pentanoína, pentanoilcarnitina, ácido n-pentadecanoico, precursores de ácido graso de cinco carbonos y sus derivados. En otro aspecto, las cadenas de carbono R1, R2 y R3 tienen siete carbonos de longitud. En otro aspecto, el compuesto de ácido graso de cadena impar es tripentanoína o triheptanoína. En otro aspecto, el sujeto humano es un sujeto sano o humano. En un aspecto, la formulación comprende uno o más aditivos opcionales seleccionados del grupo que consiste en agentes aromatizantes, vitaminas, suplementos minerales, suplementos proteicos, agentes colorantes y conservantes. En otro aspecto, después de la administración, la composición aumenta un nivel de uno o más cuerpos cetónicos circulantes en la sangre del sujeto humano. En aun otro aspecto, la formulación se adapta para la administración parenteral, enteral, intravenosa o intramuscular.

35 Breve descripción de los dibujos

Para una comprensión más detallada de las características y ventajas de la presente invención, se hace referencia a continuación a la descripción detallada de la invención junto con las figuras adjuntas y en las que:

40 La Figura 1 es una representación esquemática del estudio Modelo 1 para determinar la eficacia de C5-TG en un modelo de ratón transgénico que sobreexpresa APP y A β ;

45 La Figura 2 es una representación esquemática del estudio Modelo 2 para determinar la eficacia de C5-TG en un modelo de ratón transgénico que sobreexpresa Tau fosforilada asociado a microtúbulos (MAPT) en ausencia de otros factores que incluyen A β ; y

La Figura 3 es una representación esquemática del estudio Modelo 3 para determinar las funciones cognitivas y la actividad locomotora en ratones envejecidos.

50 Descripción detallada de la invención

Para facilitar la comprensión de esta invención, más abajo se definen una serie de términos. Los términos definidos en la presente descripción tienen significados que se entienden comúnmente por una persona con experiencia en las áreas relevantes para la presente invención. Los términos tales como "un", "uno" y "el" no pretenden referirse sólo a una entidad singular, sino que incluyen la clase general de la cual se puede usar un ejemplo específico para ilustración. La terminología de la presente descripción se usa para describir modalidades específicas de la invención, pero su uso no delimita la invención, excepto como se define en las reivindicaciones.

60 La presente descripción describe una terapia de dieta anaplerótica para el tratamiento de la AD y otras afecciones neurodegenerativas. La dieta de alto contenido en grasas, proteína adecuada y baja en carbohidratos aumenta los cuerpos cetónicos circulantes, reduce la deposición de amiloide- β (A β) en pacientes con AD, mejorando así las habilidades cognitivas y locomotoras.

65 Como se usa en la presente descripción, los términos "sujeto" o "paciente" pretenden incluir a los organismos vivos que pueden tener una o más afecciones a las que se hace referencia en la presente descripción. Ejemplos de sujetos incluyen humanos, monos, caballos, vacas, ovejas, cabras, perros, gatos, ratones, ratas y sus especies transgénicas.

Otros ejemplos de sujetos incluyen animales experimentales tales como ratones, ratas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y vacas. Un sujeto puede ser un ser humano que sufre, o se sospecha de tener, contra un trastorno neurológico o neurodegenerativo.

5 Como se usa en la presente descripción, las frases "dosificación terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de un compuesto o mezclas de compuestos, tales como los ácidos grasos de cadena impar y precursores o sus derivados, que reducen la cantidad de uno o más síntomas de la afección en el sujeto infectado en al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 40%, más aun al menos aproximadamente 60%, 80% o incluso 100% con respecto a los sujetos no tratados con un trastorno neurológico o neurodegenerativo. Los compuestos
10 activos se administran a una dosis terapéuticamente efectiva suficiente para tratar una afección asociada con una afección en un sujeto. Por ejemplo, la eficacia de un compuesto puede evaluarse en pacientes o sistemas de modelos animales que pueden ser predictivos de la eficacia para el tratamiento de la enfermedad en seres humanos o animales.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "ácidos grasos de cadena impar" se usa para describir grasas y aceites en los alimentos que se componen de unidades básicas denominadas ácidos grasos. En el cuerpo, éstos viajan típicamente en tres como cadenas del ácido graso unidas al glicerol, formando un triglicérido. Se describe en la presente descripción, un ácido graso de cadena impar que se une al glicerol como un triglicérido de cadena impar. Se describe en la presente descripción, tanto el ácido graso de cadena impar como el triglicérido de cadena impar y con frecuencia se usan indistintamente. Por ejemplo, al referirse a un ácido graso de cadena impar, es posible sustituir con o
20 proporcionarse como, el triglicérido de cadena impar y viceversa.

Basándose en su estructura química, los ácidos grasos se clasifican en tres grandes categorías: grasas monoinsaturadas, poliinsaturadas o saturadas. Los aceites y grasas que las personas y los animales comen casi siempre son mezclas de estos 3 tipos de ácidos grasos, predominando uno de ellos. Dos tipos específicos de ácidos grasos poliinsaturados, linoleico y alfa-linoleico, se denominan ácidos grasos esenciales. Deben estar presentes en la
25 dieta en cantidades adecuadas porque se consideran necesarios para una nutrición y salud adecuadas. El ácido linoleico (LA) es un ácido graso omega-6 y se encuentra en muchos aceites, por ejemplo, maíz, cártamo, frijol de soja y girasol, granos enteros y nueces. El ácido alfa-linoleico (ALA) es un precursor vegetal del ácido docosahexanoico (DHA). Las fuentes de ALA incluyen algas marinas y hojas verdes de plantas (en cantidades muy pequeñas), frijoles de soja, nueces, aceites de nuez, algunas semillas (lino, chía, cáñamo, canola) y los aceites extraídos de estos alimentos.

Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad nutricionalmente efectiva" se usa para significar la cantidad de ácidos grasos de cadena impar y/o triglicéridos de cadena impar que proporcionarán un efecto nutricional beneficioso o respuesta en un mamífero. Por ejemplo, al igual que una respuesta nutricional a los suplementos dietéticos que contienen vitaminas y minerales varía de mamífero a mamífero, debe entenderse que las cantidades
35 nutricionalmente eficaces de los ácidos grasos de cadena impar variarán. Por lo tanto, mientras que un mamífero puede requerir un perfil particular de vitaminas y minerales presentes en cantidades definidas, otro mamífero puede requerir el mismo perfil particular de vitaminas y minerales presentes en diferentes cantidades definidas.

40 Cuando se proporcionan como un suplemento o aditivo dietético, los ácidos grasos de cadena impar y/o triglicéridos de cadena impar se han preparado y administrado a mamíferos en formas de dosificación de polvo, polvo reconstituible, suspensión líquido-sólido, líquido, cápsula, tabletas, comprimido, loción y crema. El técnico con experiencia en la ciencia de las formulaciones puede usar los ácidos grasos de cadena impar descritos en la presente descripción como un suplemento dietético que puede formularse apropiadamente para, por ejemplo, la administración por irrigación,
45 oftálmica, ótica, rectal, sublingual, transdérmica, bucal, vaginal o dérmica. Por lo tanto, pueden usarse otras formas de dosificación tales como barra de caramelo masticable, concentrado, gotas, elixir, emulsión, película, gel, gránulo, goma de mascar, jalea, aceite, pasta, pastilla, pildora, champú, enjuague, jabón, esponja, supositorio, torunda, jarabe, forma de gelatina masticable, tableta masticable y similares.

50 Debido a dietas variadas entre las personas, los ácidos grasos de cadena impar dietéticos pueden administrarse en un amplio intervalo de dosificaciones y formularse en un amplio intervalo de unidades de dosificación farmacéutica. Debe observarse que la dosificación del suplemento dietético puede variar, además, de acuerdo con una dolencia o trastorno en particular que un mamífero está sufriendo al tomar el suplemento. Por ejemplo, una persona que sufre de síndrome de fatiga crónica o fibromialgia, generalmente, requerirá una dosis diferente de un atleta que está deseando obtener un
55 beneficio nutricional u obtener un aumento en el enfoque mental. Una dosis adecuada del suplemento dietético puede determinarse fácilmente mediante el monitoreo de la respuesta del paciente, es decir, la salud general, a dosis particulares del suplemento. Las dosis adecuadas del suplemento y cada uno de los agentes pueden determinarse fácilmente de una manera similar mediante el monitoreo de la respuesta del paciente, es decir, la salud general a dosis particulares de cada uno.

60 Los ácidos grasos de cadena impar pueden administrarse simultánea o secuencialmente en una o una combinación de formas de dosificación. Si bien es posible e incluso probable que el presente suplemento dietético proporcionará un beneficio inmediato para la salud en general, tal beneficio puede tardar días, semanas o meses en materializarse. Sin embargo, el presente suplemento dietético de ácidos grasos de cadena impar proporcionará una respuesta nutricional
65 beneficiosa en un mamífero que la consume.

Los ácidos grasos de cadena impar pueden administrarse, por ejemplo, mediante la administración oral o subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, etc., (por ejemplo, mediante inyección). Dependiendo de la vía de administración, el compuesto activo puede neutralizarse, hacerse miscible, al menos parcialmente o completamente soluble en agua o incluso revestirse en un material para proteger los ácidos grasos de cadena impar de la acción de las bases, los ácidos, las enzimas u otras condiciones naturales que pueden interferir con su efectividad, absorción o uso metabólico.

Para administrar un compuesto terapéutico mediante la administración distinta a la parenteral, puede ser necesario revestir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse a un sujeto en un portador adecuado, por ejemplo, emulsionantes, liposomas, o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen las soluciones salinas y reguladoras acuosas. Los ácidos grasos de cadena impar terapéuticos pueden dispersarse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen los ácidos grasos de cadena impar de la descripción adecuadas para el uso inyectable pueden incluir las dispersiones o soluciones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersión o soluciones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y fluida hasta el punto que sea fácilmente inyectable. Debería ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debería preservarse contra la acción de contaminación de los microorganismos tales como bacteria y hongos.

Los ácidos grasos de cadena impar pueden proporcionarse con un portador en un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), sus mezclas adecuadas, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse por varios agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición, agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol. Incluir en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, el monoestearato de aluminio o gelatina puede conllevar a una absorción aproximadamente prolongada de las composiciones inyectables.

Los ácidos grasos de cadena impar pueden proporcionarse en uno o más tamaños y características controladas con uno o más polímeros solubles en agua dependiendo del tamaño y requerimientos estructurales del paciente, por ejemplo, las partículas pueden ser lo suficientemente pequeñas para atravesar los vasos sanguíneos cuando se suministra por vía intravenosa. Pueden usarse polímeros sintéticos o de origen natural, y aunque no se limitan a este grupo, algunos tipos de polímeros que pueden usarse son los polisacáridos (por ejemplo, dextrano, ficoll), las proteínas (por ejemplo, polilisina), poli(etilenglicol) o poli(metacrilatos). Diferentes polímeros, debido a su diferente tamaño y forma, producirán diferentes características de difusión para los ácidos grasos de cadena impar en el tejido o el órgano objetivo.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse mediante la incorporación del compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente adecuado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por la esterilización con filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto terapéutico en un portador estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos para la preparación incluyen: secado al vacío, congelación por aspersión, liofilización y similares, que proporcionan un polvo del ingrediente activo (es decir, el compuesto terapéutico) además de cualquier ingrediente adicional deseado a partir de su solución filtrada previamente esterilizada.

Los ácidos grasos de cadena impar pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. El compuesto terapéutico y otros ingredientes pueden incluirse, además, en una cápsula de gelatina de capa dura o blanda, comprimirse en tabletas, o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Los ácidos grasos de cadena impar pueden incorporarse con uno o más excipientes para uso en, por ejemplo, tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. La cantidad de ácidos grasos de cadena impar en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse en dependencia de, por ejemplo, la edad, el peso, el género, la afección, enfermedad y curso de tratamiento del paciente individual. Probablemente, las dosis pediátricas sean diferentes de las dosis para adultos como será conocido por el técnico con experiencia. La cantidad del compuesto terapéutico es tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Una unidad de dosificación para su uso con los ácidos grasos de cadena impar descritos en la presente descripción puede ser un compuesto único o sus mezclas con otros compuestos, por ejemplo, aminoácidos, ácidos nucleicos, vitaminas, minerales, pro-vitaminas y similares. Los compuestos pueden mezclarse entre sí, formar enlaces iónicos o incluso covalentes. Para fines farmacéuticos, los ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, C5, C7, C9, C11, C13 y/o C15) de la presente descripción pueden administrarse en forma oral, intravenosa (en bolo o infusión), intraperitoneal,

subcutánea o intramuscular, todas usando formas de dosificación bien conocidas para el experto en las técnicas farmacéuticas. Dependiendo de la localización o método de suministro en particular, se pueden usar diferentes formas de dosificación, por ejemplo tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones para proporcionar los ácidos grasos de cadena impar a un paciente que necesita de terapia que incluye una serie de afecciones, por ejemplo, enfermedades de almacenamiento de polisacáridos, fatiga, baja energía, desgaste y similares. Los ácidos grasos de cadena impar pueden administrarse también como cualquiera de las formas de sal conocidas.

La cantidad diaria total de ácidos grasos de cadena impar variará en dependencia de la afección y necesidades de un paciente. Por ejemplo, los ácidos grasos de cadena impar pueden proporcionarse como una fuente suplementaria de energía inmediata, a corto, a medio o largo plazo y pueden proporcionarse en formulaciones de liberación lenta o prolongada que están inmediatamente disponibles. La cantidad de dosificación puede medirse en gramos por día, como un por ciento de kcalorías consumidas en un día, como un por ciento de la ingesta calórica diaria total, como parte de una dieta fija, modificada o que cambia con el tiempo. Por ejemplo, un paciente puede necesitar una intervención inmediata que "eleve" la cantidad de ácidos grasos de cadena impar para acercarse o alcanzar la cetosis. Estos ácidos grasos de cadena impar "cetogénicos" se variarán después, para no tener otros efectos secundarios, por ejemplo, comenzar con el 40% de la ingesta calórica total al día y después, reducirla en el tiempo según la afección del paciente, síntomas, evolución clínica y/o mejorías en las condiciones metabólicas. El intervalo de por ciento de ingesta calórica puede variar entre aproximadamente 0,01, 0,1, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 22, 25, 30, 35, 40 o incluso un por ciento mayor, que puede incluir uno o más de los ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, C5, C7, C9, C11, C13 y/o C15 (disponibles de, por ejemplo, Sassol, Alemania). Una forma de medir el efecto y/o la dosificación de los ácidos grasos de cadena impar es medir la cantidad que es detectable en los sólidos o fluidos corporales, por ejemplo, biopsias y sangre, respectivamente. Puede detectarse una amplia variedad de metabolitos de ácidos grasos de cadena impar a partir de fuentes múltiples, por ejemplo, orina, lágrimas, heces, sangre, sudor, respiración y similares.

Por ejemplo, cuando se usa C7 como fuente de ácidos grasos de cadena impar, éstos pueden proporcionarse en forma de un triglicérido, por ejemplo, triheptanoína. La triheptanoína de triglicérido se proporciona en una concentración suficiente para proporcionar un efecto beneficioso que es más útil en este aspecto de la presente invención. Puede proporcionarse el ácido graso de siete carbonos, por ejemplo:

Infantes	1-4 g/kg	35 % kcalorías
Niños	3-4 g/kg	33-37 % kcalorías
Adolescente	1-2 g/kg	35 % kcalorías
Adultos	0,1-2g/kg	35 % kcalorías

Los objetivos se han establecido usando 4 g/kg (dentro del intervalo de peso corporal ideal (IBW)) para infantes, niños y algunos adolescentes. Los objetivos se han establecido usando 2 g/kg (dentro del intervalo de IBW) para los adolescentes. Los objetivos se han establecido usando 2 g/kg (dentro del intervalo de IBW) para adultos; pero la tolerancia es de 1 - 1,2 g por kg (que es 35 % kcal de las necesidades estimadas).

Los ácidos grasos de cadena impar se administran típicamente en mezcla con sales, tampones, diluyentes, excipientes, excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en la presente descripción como portador o materiales portadores farmacéuticamente aceptables) seleccionados en base a la forma de administración prevista y que sea consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales. En dependencia de la mejor localización para administración, los ácidos grasos de cadena impar pueden formularse para proporcionar, por ejemplo, la dosificación máxima y/o consistente para la forma de administración particular por vía oral, rectal, tópica, intravenosa o parenteral. Aunque los ácidos grasos de cadena impar pueden administrarse solos o puros, también pueden proporcionarse como una forma de sal estable mezclada con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser sólido o líquido, en dependencia del tipo y/o localización de la administración seleccionada.

Las técnicas y composiciones para preparar las formas de dosificación útiles se describen en una o más de las siguientes referencias: Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2da Edición (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ma ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical DosageForms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.), y similares.

Los ácidos grasos de cadena impar pueden administrarse en forma de una emulsión y/o liposomas, por ejemplo, pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares, ya sean cargadas o no

cargadas. Los liposomas pueden incluir uno o más: fosfolípidos (por ejemplo, colesterol), estearilamina y/o fosfatidilcolinas, sus mezclas y similares. Ejemplos de emulsionantes incluyen: Imwitor 370, Imwitor 375, Imwitor 377, Imwitor 380 e Imwitor 829.

5 Las vesículas de ácidos grasos de cadena impar pueden acoplarse además a uno o más polímeros solubles, biodegradables, bioaceptables como portadores de fármacos o como un profármaco. Tales polímeros pueden incluir: polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxilpropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol, u óxido de polietileno polilisina sustituido con residuos de palmitoilo, sus mezclas, y similares. Además, las vesículas pueden acoplarse a uno o más polímeros biodegradables para lograr la liberación controlada de los ácidos grasos de cadena impar. Los polímeros biodegradables incluyen, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros del ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de hidrogeles de bloques reticulados o anfipáticos, sus mezclas, y similares.

15 En una modalidad, las cápsulas de gelatina (cápsulas de gel) pueden incluir el ácido graso de cadena impar en su estado nativo. Para la administración oral en forma de dosificación líquida, los componentes farmacológicos orales pueden combinarse con un cualquier portador inerte farmacéuticamente aceptable oral y no tóxico tal como un emulsionante, un diluyente o disolvente (por ejemplo, etanol), glicerol, agua y similares. Ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones oleosas o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluyendo ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes e incluso preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Las formas de dosificación líquidas de ese tipo pueden contener, por ejemplo, disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes, y agentes de fusión, sus mezclas y similares.

25 Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir, además, agentes colorantes y saborizantes que aumentan la aceptación del paciente y por lo tanto el cumplimiento con un régimen de dosificación. Generalmente, pueden usarse agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (por ejemplo, glucosa, lactosa y soluciones de azúcares relacionadas) y glicoles (por ejemplo propilenglicol o polietilenglicoles) como portadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral incluyen generalmente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sales reguladoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio y/o ácido ascórbico, ya sea solos o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. Pueden incluirse además, el ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico para aumentar la estabilidad. Además, las soluciones parenterales pueden incluir conservantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y/o clorobutanol. Los portadores farmacéuticos apropiados se describen en múltiples ediciones de Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo.

40 Para el suministro directo a los conductos nasales, los senos, la boca, la garganta, el esófago, la tráquea, los pulmones y los alvéolos, los ácidos grasos de cadena impar pueden suministrarse también como una forma intranasal mediante el uso de un vehículo intranasal adecuado. Para el suministro dérmico y transdérmico, los ácidos grasos de cadena impar pueden administrarse usando lociones, cremas, aceites, elixires, sueros, parches cutáneos transdérmicos y similares, como son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las formas parenterales e intravenosas pueden incluir además sales farmacéuticamente aceptables y/o minerales y otros materiales para hacerlos compatibles con el tipo de sistema de inyección o suministro elegido, por ejemplo, una solución reguladora, isotónica.

50 En la medida en que los ácidos grasos de cadena impar pueden transformarse en un polvo o forma seca, pueden incluirse en una tableta. Las tabletas, generalmente, incluirán, por ejemplo, aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y/o agentes de fusión. Por ejemplo, la administración oral puede estar en una forma unitaria de dosificación de una tableta, cápsula de gel, comprimido o cápsula, combinándose el componente de fármaco activo con un portador inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tales como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, sus mezclas y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen: almidón, gelatina, azúcares naturales (por ejemplo, glucosa o beta-lactosa), edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia, tragacanto, o alginato de sodio), carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes para su uso en la invención pueden incluir: oleato de sodio, estearato de sodio, estearato magnésico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, sus mezclas y similares. Los desintegrantes pueden incluir: almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, sus mezclas, y similares.

60 Cápsulas. Las cápsulas pueden prepararse rellenando cápsulas estándar de gelatina dura de dos piezas cada una con 10 a 500 miligramos de ingrediente activo en polvo, 5 a 150 miligramos de lactosa, 5 a 50 miligramos de celulosa y 6 miligramos de estearato de magnesio.

65 Cápsulas de gelatina blanda. Los ácidos grasos de cadena impar pueden disolverse en un aceite, por ejemplo, un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva. Los aceites no digeribles pueden usarse también para tener un mejor control sobre la ingesta calórica total proporcionada por el aceite. El ingrediente activo se

prepara e inyecta usando una bomba de desplazamiento positivo en la gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen, por ejemplo, 100-500 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan y se secan.

5 Tabletas. Se preparan un gran número de tabletas mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación fue de 100-500 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 50-275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos adecuados para aumentar la palatabilidad o retrasar la absorción.

10 Para proporcionar una tableta efervescente, se mezclan cantidades adecuadas de, por ejemplo, citrato monosódico y bicarbonato de sodio y después se compactan con rodillo, en ausencia de agua, para formar hojuelas que se trituran después para producir granulados. Los granulados se combinan después con el ingrediente activo, fármaco y/o su sal, agentes de rebordeado o relleno convencionales y, opcionalmente, edulcorantes, saborizantes y lubricantes.

15 Solución inyectable. Una composición parenteral adecuada para la administración por inyección se prepara por agitación de suficiente ingrediente activo en agua desionizada y se mezcla con, por ejemplo, hasta 10% en volumen de propilenglicol, sales y/o agua para suministrar una composición, ya sea en forma concentrada o lista para el uso. Dada la naturaleza de los ácidos grasos de cadena impar (única, parcial o totalmente solubles en agua), la cantidad y la concentración final de los ácidos grasos de cadena impar puede variarse de manera que el líquido puede proporcionarse intravenosamente usando jeringas y/o líquidos o fluidos intravenosos estándar. La solución generalmente se preparará isotónica con cloruro de sodio y se esterilizará usando, por ejemplo, ultrafiltración.

20 Suspensión. Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de manera que cada 5 ml contenga 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vainillina.

25 Minitabletas. Para las minitabletas, el ingrediente activo se comprime en una dureza en el intervalo de 6 a 12 Kp. La dureza de las tabletas finales está influenciada por la fuerza de compactación lineal del rodillo usada en la preparación de los granulados, que están influenciados por el tamaño de partícula de, por ejemplo, el hidrogenocarbonato monosódico y el hidrogenocarbonato de sodio. Para tamaños de partículas más pequeños, puede usarse una fuerza de compactación lineal de rodillo de aproximadamente 15 a 20 KN/cm.

30 Estuches. La presente descripción incluye además, estuches farmacéuticos útiles, por ejemplo, para proporcionar una fuente inmediata de energía celular alternativa, por ejemplo, antes, durante o después de la cirugía. La dosificación, generalmente, se preparará estéril y lista para usar, por ejemplo, uno o más contenedores que pueden romperse (por ejemplo, ampollas de vidrio selladas), perforados con una jeringa para administración inmediata o incluso un contenedor presurizado. Tales estuches pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes convencionales del estuche farmacéutico, tales como, por ejemplo, contenedores con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, portadores, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Pueden incluirse además en el estuche, las instrucciones impresas, ya sea como insertos o como etiquetas, indicando cantidades de los componentes a administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes.

35 Formas de dosificación farmacéutica. Los ácidos grasos de cadena impar pueden proporcionarse en forma líquida o pueden proporcionarse también en una cápsula, cápsula de gel u otra forma encapsulada. Generalmente, se prepara una composición añadiendo, por ejemplo, la mitad de la arcilla de caolín u otro portador a la mezcla, seguido por la adición de una primera forma de sal activa, por ejemplo, la forma de sal que es menos soluble en la suspensión líquida final, por ejemplo, una emulsión en agua. Este procedimiento es particularmente adecuado para mezclas muy grandes, por ejemplo 500, 1.000, 3.000 o incluso 5.000 litros.

40 Un método particular de suministro de los ácidos grasos de cadena impar se encuentra en una tableta, cápsula o cápsula de gel que se reviste para el suministro entérico. El revestimiento entérico se refiere a una mezcla de excipientes farmacéuticamente aceptables que se aplica a, se combina con, se mezcla con, o se añade de cualquier otra manera a un portador para suministrar el contenido medicinal, en este caso uno o más ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, C5, C7, C9, C11, C13 y/o C15, mezclas y sus combinaciones) inalterado a través del estómago para su suministro en los intestinos. El revestimiento puede aplicarse a una tableta comprimida o moldeada o extruida, una cápsula de gelatina y/o píldoras, perlas, gránulos o partículas del portador o composición. El revestimiento puede aplicarse a través de una dispersión acuosa o después disolverse en un disolvente adecuado. Los aditivos adicionales y sus niveles, y la selección de un material o materiales de revestimiento primarios dependerá de las siguientes propiedades: resistencia a la disolución y desintegración en el estómago; impermeabilidad a fluidos gástricos y fármaco/portador/enzima mientras esté en el estómago; capacidad para disolverse o desintegrarse rápidamente en el sitio objetivo del intestino; estabilidad física y química durante el almacenamiento; no toxicidad; fácil aplicación como revestimiento (compatible con el sustrato); y la practicidad económica. Los métodos para el revestimiento entérico son bien conocidos en la técnica.

65

Remington's Pharmaceutical Sciences, describe que el polímero entérico que porta generalmente incluye grupos carboxilo y grupos hidrofóbicos en la molécula y el polímero entérico se disuelve en un disolvente que tiene un valor de pH específico a través de la disociación de los grupos carboxilo. Por ejemplo, el succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa comercialmente disponible es un derivado de hidroxipropilmetilcelulosa, que se sustituye con grupos carboxilo (grupos succinilo) y grupos hidrofóbicos (grupos acetilo). El ácido algínico, alginato de sodio otros materiales naturales además pueden usarse para proporcionar un revestimiento entérico.

Pueden añadirse otros aditivos y excipientes a la formulación de la mezcla de ácidos grasos de cadena impar activa del portador parcialmente soluble en agua, por ejemplo, añadiendo Povidona (por ejemplo, Povidona 30), goma Xantana (u otras gomas) y Sorbitol a una mezcla de arcilla de caolín para proporcionar un ejemplo específico de una formulación de la presente descripción. Como será evidente para los expertos en la técnica, la cantidad real de la sal activa soluble parcialmente en el excipiente (por ejemplo, no o parcialmente soluble en agua) puede variarse de acuerdo con las características de disolución de la sustancia activa, que puede ser más variada por adición de agentes que afectan a la solubilidad y/o disolución del activo en, por ejemplo, agua. En cuanto a una formulación pediátrica, la cantidad de activo puede reducirse de acuerdo con la forma de dosificación aprobada para uso pediátrico.

Un ejemplo de una composición farmacéutica líquida de ácido(s) graso(s) de cadena impar puede prepararse para uso enteral o parenteral con los siguientes componentes:

Componentes	Peso
Ácido(s) graso(s) de cadena impar/triglicérido	1,0 Kg
emulsionante (por ejemplo, Imwitor 375)	100 gr
Agua purificada (USP)	2,0Kg

La formulación puede incluir además, por ejemplo:

Glicerina (USP)	500,0 ml
Solución de Sorbitol, 70% (USP)	500,0 ml
Sacarina de sodio (USP)	10,0 gr
Ácido Cítrico (USP)	10,0 gr
Benzoato de sodio (NF)	6,0 gr
Kollidon 30	330,0 gr
Goma Xantana Malla 200	20,0 gr
Sabor a goma de mascar	11,1 gr
Metilparabeno	1,0 gr
Propilparabeno	100 mg
Propilenglicol	75 ml
ddH ₂ O adicional	Csp 5 litros.
Con aumentos adecuados de lo anterior para aumentar la escala.	

Un lote de ácidos grasos de cadena impar de liberación mixta en una preparación envuelta sobre un portador, por ejemplo, perlas, puede prepararse con los siguientes componentes:

Componentes	Peso
Ácidos grasos de cadena impar/triglicéridos emulsionados	8,0mg
Portador	51,7mg
Estearato de calcio	4,0mg
Talco	4,0mg
Glaseado farmacéutico	5,5mg

ES 2 640 777 T3

Al combinar ácidos grasos de cadena impar (C5, C7, C9, C11, C13 y/o C15), éstos pueden formularse como sigue. Una cápsula para la liberación prolongada de un primer activo y una liberación prolongada de un segundo activo en una formulación envuelta, en una sola cápsula:

5

Primera Perla	Peso	Segunda Perla	Peso
Ácido graso de cadena impar C7	6,0 mg	Ácido graso de cadena impar C15	2,0 mg
Perla	162,9 mg	Perla	108,5 mg
Laca	6 mg	Laca	3,3 mg
Talco	12,6 mg	Talco	5 mg
Estearato de calcio	12,6 mg	Estearato de calcio	5 mg
Cápsula	1		

10

15

Al combinar los ácidos grasos de cadena impar, éstos pueden formularse como sigue. Una cápsula para la liberación prolongada de un primer activo y una liberación prolongada de un segundo activo en una formulación envuelta, en una sola cápsula:

20

Primera Perla	Peso	Segunda Perla	Peso
Ácido graso de cadena impar C9	6,0 mg	Ácido graso de cadena impar C11	2,0 mg
Perla	162,9 mg	Perla	108,5 mg
Laca	6 mg	Laca	3,3 mg
Talco	12,6mg	Talco	5mg
Estearato de calcio	12,6 mg	Estearato de calcio	5 mg
Minicápsula	1		

25

30

35

Una formulación para la liberación prolongada de ácidos grasos de cadena impar de un segundo activo en una formulación envuelta, en un gelcap:

40

Componente	Peso	Componente	Peso
Ácido graso de cadena impar C13	6,0 mg	Ácido graso de cadena impar C15	2,0 mg
Perla	162,9 mg	Perla	108,5 mg
Laca	6 mg	Laca	3,3 mg
Talco	12,6mg	Talco	5 mg
Estearato de calcio	12,6 mg	Estearato de calcio	5 mg
Gelcap	1		

45

50

Una formulación para la liberación rectal de ácidos grasos de cadena impar en un supositorio:

55

Componente	Peso
Ácidos grasos de cadena impar	100 mg
Portador	10 mg
Talco	12,6 mg
Estearato de calcio	12,6 mg
Cera de abejas/glicerol	1-2 gr

60

65

Se prepara una cápsula de gelatina blanda con revestimiento entérico que incluye los ácidos grasos de cadena impar (con o sin emulsionante) revistiendo los ácidos grasos de cadena impar con un material lipofílico para obtener gránulos,

mezclando los gránulos obtenidos en la etapa con una matriz oleosa, antioxidantes y conservantes para formar una suspensión de lípidos, mezclando la suspensión de lípidos dentro de una película de gelatina blanda y revistiendo la película de gelatina blanda para obtener una cápsula de gelatina blanda con revestimiento entérico.

5 El o los ácidos grasos de cadena impar, el ácido esteárico y la trietanolamina se calientan y se mezclan para formar un fluido emulsionado. El fluido emulsionado resultante se mezcla bien mediante un homogeneizador para obtener una suspensión emulsionada y recubierta entéricamente. Los ejemplos de formulaciones incluyen:

10	Componente	Peso
	Ácidos grasos de cadena impar	360,0 g
	Ácido esteárico	78,6 g
15	Etanolamina	21,4 g
	Componente	Peso
20	Ácidos grasos de cadena impar	360,0 g
	Ácido esteárico	30,0 g
	Trietanolamina	20,0 g
25	Componente	Peso
	Ácidos grasos de cadena impar	400,0 g
	Ácido esteárico	77,0 g
30	Etanolamina	23,0 g
	Alcohol cetílico	50,0 g
35	Componente	Peso
	Ácidos grasos de cadena impar	245,0 g
	Ácido esteárico	38,5 g
40	Etanolamina	11,5 g
	Alcohol cetílico	50,0 g
	Carboximetilcelulosa	25,0 g

45 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la más común de muchos tipos de demencia y se caracteriza clínicamente por deterioro cognitivo severo, pérdida de memoria, anomalía, apraxia y cambios de personalidad. La AD además se caracteriza por dos cambios neuropatológicos importantes que sólo pueden determinarse mediante el examen post mortem. El primero es placas difusas que consisten en agregados de un péptido llamado β amiloide ($A\beta$)^[1,2]. Estas placas AP se encuentran en regiones específicas del cerebro y se producen como depósitos extracelulares. El segundo es los agregados de una forma fosforilada de la proteína Tau que forman ovillos neurofibrilares, que se acumulan intraneuronalmente ^[3,4]. Otros cambios en el cerebro con AD, que incluyen las respuestas inflamatorias y el estrés oxidativo además puede resultar y el efecto combinado es la disfunción neuronal severa y sináptica. La hipótesis de la cascada amiloide se propuso por primera vez por Hardy e Higgins en 1992 ^[5] y postula que AP desencadena el desarrollo de la AD y otros cambios fenotípicos, que incluyen la patología de Tau. Esta hipótesis se apoya por estudios que muestran que en la AD familiar todas las mutaciones resultan en un aumento de la acumulación de AP. En la AD esporádica otras causas subyacentes de origen desconocido resultan en esa misma cascada de eventos. La mayor proporción de todos los casos de AD (90-95%) son de aparición tardía y de origen esporádico.

60 Las estadísticas sobre la prevalencia de la AD en la población envejecida son alarmantes. Cada 72 segundos alguien en los Estados Unidos desarrolla esta enfermedad. Un estimado de 5,1 millones de estadounidenses tuvieron una AD en 2007 (Alzheimer's Report Facts and Figures, 2007). Este número incluye 200.000 personas por debajo de 65 años con AD de aparición temprana. La proporción de estadounidenses con AD es la siguiente: 2% entre los 65 - 74 años de edad; 19% entre los 75 - 84 años de edad; y 42% en edades de 85 años y por encima. Aún más escalofriante es la predicción de que en 2050 el número de individuos de 65 años y más con AD podría oscilar entre 11 y 16 millones. El Alzheimer es la quinta causa de muerte en personas mayores de 65 años. De 2000 - 2004, las muertes por AD

5 aumentaron en 32,8%, mientras que para otros trastornos importantes tales como las enfermedades del corazón disminuyeron en 8% (CDC, National Vital Statistics Reports). Estas estadísticas son la realización de que a pesar de una enorme cantidad de investigación que ha avanzado nuestro conocimiento de los factores de riesgo y los mecanismos bioquímicos implicados en la etiología de la AD todavía no existe actualmente ninguna terapia modificadora de la enfermedad. En el mejor de los casos, los fármacos aprobados por la FDA temporalmente retrasan el empeoramiento de los síntomas de aproximadamente 6 - 12 meses en aproximadamente la mitad de los que los toman, y las terapias actuales se dirigen a mejorar la calidad de vida.

10 La identificación del iniciador de la cascada fisiopatológica es crucial para encontrar un tratamiento eficaz. Se han propuesto varias teorías que incluyen una mayor deposición de A β , fosforilación de Tau, estrés oxidativo, desregulación de iones metálicos e inflamación. A pesar de que estos aspectos se asocian y casi sin duda juegan un papel en la AD, ninguna de estas teorías puede explicar el espectro de anomalías en esta enfermedad. Sin embargo, la desregulación del metabolismo energético mitocondrial puede ser un iniciador de los principales eventos neuropatológicos conocidos. El cerebro humano es uno de los órganos más activos metabólicamente en el cuerpo. Deriva su energía en forma de ATP de la glucosa para la cual es en gran parte dependiente de la absorción de la circulación. Sólo existe una pequeña cantidad de glucógeno almacenado en el cerebro y se estima que esto es suficiente para sólo proporcionar suficiente glucosa durante aproximadamente 5 minutos de función normal ^[6]. Un hallazgo reproducible y consistente es que la velocidad metabólica cerebral (CMR_{glc}) se disminuye en el cerebro con AD en 17-24% ^[7]. Además, se ha demostrado que la CMR_{glc} baja es específica de la región y se correlaciona con las puntuaciones cognitivas. Además se conoce que la CMR_{glc} baja aparece temprano en la enfermedad mucho antes de que se desarrollen grandes cantidades de A β . Esto ha llevado a la especulación de que los déficits en el metabolismo energético preceden a la cascada de eventos iniciados por A β . Curiosamente, la inhibición de la producción de energía en un modelo de cultivo celular resultó en un aumento de 80 veces de la proteína precursora de amiloide (APP) que puede formar A β ^[8]. Se indujo la privación de energía en ratones silvestres tratados con insulina y 2-desoxiglucosa y esto resultó en un aumento en la actividad de 13-secretasa (BACE), la etapa limitante de la velocidad para la formación de A β ^[9]. Este efecto duró 7 días y resultó en un aumento de 2 veces en los niveles de A β . En la AD la causa del déficit de energía en el cerebro no está clara.

30 De especial interés es la reciente demostración de que las mutaciones en los genes que conducen al aumento de A β y la proteína Tau fosforilada en modelos de ratones transgénicos se asocian con la disfunción mitocondrial que conduce a la disfunción sináptica y la muerte celular por apoptosis que sugiere un déficit responsable de energía secundaria. La disfunción mitocondrial incluye deterioro de la fosforilación oxidativa mitocondrial (complejos I, III, y IV), y la reducción de las actividades de citocromo c oxidasa, piruvato deshidrogenasa (PDH), isocitrato deshidrogenasa (mICDH), y acetoglutarato deshidrogenasa (aKGDH) todo asociado con una disminución de los niveles de ATP. Este compromiso del metabolismo energético se ha demostrado en muchos estudios de cultivos neuronales expuestos al fragmento amiloide β 1-42 producido por la acción de β -secretasa. El compromiso de la energía energética mitocondrial en las neuronas conduciría claramente a la disfunción sináptica y la muerte celular asociada con la progresión de la enfermedad.

40 En resumen, un déficit temprano de energía puede iniciar la cascada amiloide que conduce a la deposición de A β y proteínas Tau fosforiladas. Estas proteínas pueden a su vez actuar para inhibir las enzimas implicadas en el metabolismo energético que resulta en la privación de energía que es perjudicial para las neuronas y pueden contribuir a la fisiopatología de la AD. La mejora del metabolismo energético puede ser de gran beneficio en el paciente con AD.

45 El uso de dietas cetogénicas: Las dietas cetogénicas se han usado para proporcionar una fuente alternativa de energía al cerebro. Proporcionar al cuerpo una dieta alta en grasas, proteínas adecuadas y baja en carbohidratos imita aspectos de inanición y obliga al cuerpo a quemar grasa en lugar de carbohidratos. Esto resulta en un aumento de los cuerpos cetónicos circulantes (KB), que se absorben por el cerebro. Esto resulta en un aumento de los cuerpos cetónicos circulantes (KB: β -hidroxibutirato [BHB] y acetoacetato [AcAc]), que se absorben por el cerebro para el metabolismo energético a través del ciclo del ácido cítrico y la producción de ATP consecuente a través de la cadena respiratoria. Las dietas cetogénicas se han usado para tratar una variedad de trastornos neurológicos. Además es una terapia potencial para la AD y se ha usado en un modelo de animal transgénico de AD. Van der Auwera y colaboradores ^[10] trataron ratones que sobreexpresan APP y A β con una dieta cetogénica durante 43 días. Estos ratones desarrollan depósitos de A β en el cerebro ya en 3 meses y tienen deposición extensa durante 12 a 14 meses. La dieta cetogénica condujo a un aumento sustancial de la BHB sérica y a una reducción significativa del 25% en los niveles de A β en el cerebro. A pesar de estos resultados preclínicos alentadores los estudios de las dietas cetogénicas en la AD son deficientes. Sólo un estudio se ha publicado sobre el uso de triglicéridos de cadena media (MCT) en los sujetos con probable AD ^[11]. Veinte sujetos con AD se les dio una dosis única de 40 g de MCT y esto resultó en la mejora significativa en las puntuaciones de la cognición (ADAS-cog) después de 90 minutos y un aumento de 10 veces en la concentración en suero de BHB ^[11]. Los autores concluyen que los niveles factibles de cetosis pueden ser beneficiosos para el paciente con AD.

60 Un medio alternativo y más eficiente de proporcionar una fuente de energía al cerebro es mediante la suplementación con triheptanoína (C7TG) como se describe en la presente descripción. Cuando se administra de forma enteral, este triglicérido se convierte primero en un mol de glicerol y 3 moles de heptanoato (C7) que se suministran al hígado a través de la circulación portal. El heptanoato entra en la mitocondria donde C7 se convierte en C5-CoA (pentanoil-CoA), después 3-ceto-pentanoil-CoA (BKPCoA). El BKP-CoA se metaboliza después además a través de la escisión en acetil-CoA y propionilCoA alimentando así directamente el CAC en el hígado, pero además el BKP-CoA entra en la vía HMG

produciendo los cuerpos cetónicos C5 (3-hidroxipentanoato y 3-cetopentanoato) que son exportados a otros sistemas de órganos, que incluyen el cerebro, donde se convierten de nuevo en propionilo y acetil-CoA proporcionando el sustrato necesario para el CAC [12] y la generación de ATP mejorada. C7TG se ha usado con éxito para tratar a los pacientes con trastornos de la grasa y el metabolismo del glucógeno heredado, así como la deficiencia de piruvato carboxilasa con efectos positivos sobre las medidas indirectas del metabolismo energético en el cerebro y los órganos periféricos, como el músculo y el corazón [13, 14]. La corrección temprana de un déficit de energía en la AD es clave para una terapia modificadora de la enfermedad exitosa. Está claro que la intervención temprana es crucial para prevenir la cascada de eventos desencadenados por A β . Una vez que las placas amiloides se han depositado y Tau fosforilada se ha desarrollado en los ovillos neurofibrilares en el tejido cerebral, tiene lugar el daño irreversible a la neurona y la sinapsis. El aumento del metabolismo energético en una fase presintomática de la AD puede prevenir el desarrollo de la patología completa.

Beneficios previos y mecanismo de acción para la triheptanoína dietética: Los beneficios de C7-TG se entienden ahora como resultado de ensayos clínicos tanto en animales como en seres humanos. La hipótesis del tratamiento se basa en la probabilidad de que el metabolismo energético se compromete seriamente por la incapacidad de alimentar adecuadamente el ciclo del ácido cítrico (CAC) en sujetos con estos trastornos hereditarios. Para una función efectiva del CAC, enlazado a la cadena respiratoria para la producción de ATP, oxaloacetato adecuado junto con acetil-CoA es necesario para la reacción citrato sintasa. Dado que la glucosa y los ácidos grasos de cadena media (C8 y C10) sólo pueden proporcionar acetil-CoA, el efecto de C7-TG es una fuente superior tanto de acetil-CoA como de oxaloacetato (derivado del resto propionil-CoA) producido dentro de la mitocondria y proporcionar los sustratos necesarios para alimentar el CAC. Cuando se administra por vía enteral, el heptanoato (C7) derivado de C7-TG se absorbe casi totalmente por el hígado. C7 no requiere CPT I, carnitina-acilcarnitina translocasa o CPT II para la entrada en la mitocondria. Parece que se activa a heptanoil-CoA por la sintetasa acil-CoA de cadena media. Después de un ciclo de β -oxidación se producen acetil-CoA y pentanoil-CoA. Este último se oxida después a β -cetopentanoil-CoA que puede sufrir escisión tiorífica para producir otra porción acetil-CoA y propionil-CoA. Los dos acetil-CoA producidos se pueden convertir en acetoacetil-CoA. Acetoacetil-CoA y β -cetopentanoil-CoA pueden proceder a través de la vía HMG-CoA formando cuerpos cetónicos que contienen 4 (acetoacetato y β -hidroxibutirato) y 5 carbonos (β -cetopentanoato [BKP] y β -hidroxipentanoato [BHP]). Cuando se exporta desde el hígado todos los órganos periféricos que incluyen el cerebro aceptan ambos conjuntos de cuerpos cetónicos. Al igual que con el acetoacetato y el β -hidroxibutirato, la cetona que utiliza enzimas en las mitocondrias de otros órganos activa tanto BKP como BHP a los tioésteres CoA. El BHP-CoA se convierte en BKP-CoA que se escinde tanto a acetilCoA como a propionil-CoA. Propionil-CoA entra en el CAC a nivel de succinil-CoA y se convierte en oxaloacetato. Ambos acetil-CoA y oxaloacetato están disponibles para la reacción citrato sintasa en el CAC. El resultado es una mayor formación de ATP a través de la cadena respiratoria que puede corregir el déficit energético. Esta es la base del abastecimiento directo de la terapia "anaplerótica" del CAC proporcionando el sustrato necesario.

Además de los beneficios de la insuficiencia cardiaca congestiva, se han observado cardiomiopatías hipertróficas y dilatadas, insuficiencia hepática y trastornos asociados con rabdomiolisis recurrente e hipoglucemia, respuestas rápidas y dependientes de la dosis en varios déficits del SNC. Estos han incluido ajustes que de cualquier otra manera serían etiquetados como "autismo", y demencias similares al Alzheimer. La pérdida progresiva del recuerdo del nombre, la capacidad de centrarse y concentrarse para leer, "saber" qué decir, pero las palabras no vendrán, y la repetición de conversaciones sin conocimiento de que se dijo sólo 5 minutos antes, son todos los déficits cognitivos asociados con la aparición temprana en la enfermedad de Alzheimer. C7-TG y otros compuestos de ácidos grasos de cadena impar, como se describe en la presente descripción, pueden usarse para tratar sujetos más viejos con demencia senil y enfermedad de Alzheimer temprana en un intento de compensar o retrasar los posibles efectos metabólicos que operan en la senectud.

Justificación del uso de Tripentanoína (gliceril-tripentanoato-CSTG): Como se ha descrito anteriormente, el pentanoil-CoA es un intermedio de la oxidación hepática de heptanoato derivado de C7TG. El metabolismo adicional del pentanoil-CoA es idéntico al del heptanoato pero requiere menos etapas para lograr el mismo resultado final de proporcionar acetilCoA y propionil-CoA para la producción de energía del hígado y además los cuerpos cetónicos de 5 carbonos (BKP y BHP) para exportación a los otros sistemas de órganos. Mientras que el heptanoato dona 2 moles de acetil-CoA y 1 mol de propionil-CoA, el pentanoato proporciona solo un mol de cada uno. Esto reduce la producción de cuerpos cetónicos de 4 carbonos (BHB y AcAc), al tiempo que favorece la producción de cuerpos cetónicos de 5 carbonos (BKP y BHP). Esto elimina la competencia para la utilización de BKP y BHP proporcionando así una anaplerosis más efectiva a partir de pentanoato. Se ha demostrado claramente que la anaplerosis mejorada a partir de pentanoato (estimulación del CAC y producción de energía) en el cerebro de ratón a continuación de la infusión de precursores de propionil-CoA es superior al heptanoato, BKP o propionato^[15]. Por las razones anteriores, la presente invención utiliza tripentanoína enteral para proporcionar anaplerosis óptima al cerebro de estos modelos de ratón.

Existe una alteración en el inicio de la vida que cambia la degradación de AbPP de la vía no amiloidea a la vía amiloidogénica, posiblemente relacionada con mutaciones o modificación de las actividades de los complejos α - y β -secretasa. Esto además puede estar relacionado con el impacto insidioso de beta amiloide en la función mitocondrial en el metabolismo energético. La disfunción mitocondrial previamente demostrada en la enfermedad de Alzheimer puede asociarse con un déficit de sustratos para el CAC que puede causar un déficit de ATP, así como una alteración redox intramitocondrial que conduce a disfunción sináptica y muerte celular. Debido a que estudios previos muestran el mismo

problema de degradación de AbPP (plaquetas, etc.) y la posibilidad de que los órganos periféricos tengan las mismas acumulaciones de beta amiloide, existe evidencia creciente de que el beta amiloide además puede provenir del metabolismo de órganos periféricos al cerebro e incorporarse intracelularmente donde afecta a la función mitocondrial que conduce a la muerte celular neuronal. La tripentanoína (C5-TG), a través de su oxidación hepática, puede producir suficientes cuerpos de "cetona de carbono S" para proporcionar al cerebro un sustrato adecuado que pueda compensar el déficit energético en esta enfermedad. El tratamiento tanto de los órganos "periféricos" como del CNS parece importante para aliviar los efectos de la beta amiloide o su producción mejorada en las neuronas implicadas en la enfermedad de Alzheimer y posiblemente en otras situaciones de aparición de demencia de los ancianos que pueden ser el resultado de la producción deteriorada de energía en la cerebro. Una nueva variación de la dieta "cetogénica" - que alimenta el ciclo del ácido cítrico directamente tanto con acetil-CoA como propionil-CoA. El resultado deseado sería la normalización de las anomalías redox, el funcionamiento normal de PDH, mICDH y uKGDH, y el aumento de la producción de ATP. La descripción esboza estudios dirigidos a estudiar el efecto de C5TG en modelos animales transgénicos que recapitulan algunos de los cambios neuropatológicos que se producen en el cerebro con AD.

La presente descripción describe estudios dirigidos hacia: (i) determinar el efecto de C5-TG sobre la función cognitiva, la actividad locomotora y el comportamiento de campo abierto en un ratón transgénico doble con AD que sobreexpresa la APP humana mutante y la presenilina, (ii) determinar el efecto de C5-TG sobre la función cognitiva, la actividad locomotora y el comportamiento de campo abierto en un ratón transgénico en la sobreexpresión de Tau fosforilada asociada a microtúbulos (MAPT) en ausencia de otros factores que incluyen AP, (iii) determinar el efecto de C5-TG sobre la función cognitiva, la actividad locomotora y el comportamiento de campo abierto en ratones C57BL16 y de 22 meses, y (iv) evaluar cambios neuroquímicos y metabólicos en la AD y en modelos de ratón envejecidos tratados con C5-TG. El análisis cuantitativo en tejido cerebral regional incluye: Los fragmentos AP 1-40 y 1-42, Tau fosforilada, compuestos de fosfato de alta energía (AMP/ADP/ATP), Acetilcolina (Ach), dopamina (DA), serotonina (5HT), gammahidroxibutirato (GABA) y análisis completo de aminoácidos. Además se determinan aminoácidos de plasma, acil-carnitinas, aminoácidos y ácidos orgánicos de orina.

Justificación de los modelos de ratón: La eficacia de C5-TG se prueba en dos modelos de AD transgénicos y en un modelo de ratón envejecido. Es evidente en el Modelo 1 (Figura 1) los ratones que sobreexpresan APP y AP a los 6 meses con una deposición extensa a los 12 meses. Los deterioros cognitivos además son evidentes ya en los 6 meses y se hacen más pronunciados con la edad. En el Modelo 2 (Figura 2) se estudió el ratón transgénico que sobreexpresa Tau fosforilada asociada a microtúbulos (MAPT) en ausencia de otros factores que incluyen AP. Esta Tau patógena se acumula en los cuerpos celulares y dendritas de las neuronas en una distribución temporalmente espacial relevante. En el Modelo 3 (Figura 3) se estudian ratones envejecidos. Los ratones envejecidos se han caracterizado previamente en el Instituto Baylor de Enfermedades Metabólicas. A los 22 meses de edad existe una disminución significativa en la actividad locomotora y la función cognitiva evaluada por el Laberinto acuático de Morris, en comparación con ratones de 3 meses de la misma cepa. Este modelo se usa para examinar el efecto de C5-TG en el deterioro cognitivo relacionado con la edad. En los seres humanos esto es equivalente a un deterioro cognitivo leve (MCI) de los cuales aproximadamente el 40% de los pacientes progresa a la AD. Estos modelos y disponibilidad se describen en detalle más abajo.

Modelo 1: Ratón transgénico con AD: Los ratones transgénicos dobles de Jackson Laboratories (Número de inventario 004462), Nombre de la Cepa: *B6C3-Tg(APP^{swe},PSEN1^{dE9})85Dbo/J*, expresan una proteína quimérica precursora de amiloide humano/ratón (*Mo/HuAPP695^{swe}*) y una presenilina humana mutante 1 (PS 1-dE9) ambas dirigidas a las neuronas del CNS. Ambas mutaciones se asocian con la enfermedad de Alzheimer de aparición temprana. El transgén *Mo/HuAPP695^{swe}* "humanizado" permite a los ratones secretar un péptido A-beta humano. Tanto el péptido transgénico como la holoproteína pueden detectarse por anticuerpos específicos para la secuencia humana dentro de esta región (anticuerpo monoclonal 6E10 de Signet Laboratories). Las mutaciones suecas incluidas (*K595N/M596L*) elevan la cantidad de A-beta producida a partir del transgén, favoreciendo el procesamiento a través de la vía de la beta-secretasa. Esta proteína "humanizada" *Mo/HuAPP695^{swe}* inmunodetecta en homogeneizados de proteínas cerebrales enteras. La proteína de presenilina humana mutante transgénica (PS1-dE9), que en altos niveles desplaza la proteína de ratón endógena detectable, además se inmunodetecta en homogeneizados de proteínas cerebrales enteras. Estos ratones transgénicos desarrollan depósitos beta amiloides en el cerebro por seis a siete meses de edad y deterioro en la función cognitiva. Estos ratones pueden ser útiles en estudios de trastornos neurológicos del cerebro, específicamente enfermedad de Alzheimer, formación de placa amiloide y envejecimiento.

Modelo 2: Ratón transgénico con AD: Los ratones transgénicos de Jackson Laboratories (Número de inventario: 05491), Nombre de la Cepa: *B6.Cg_Map1ml(EGFP)Kit Tg(MAPT)8cPdavl/J* que son homocigóticos para el alelo objetivo y hemocigóticos para el gen trans viables y fértiles. Aunque no se detecta MAPT de ratón endógeno, se expresan las seis isoformas (que incluyen las formas 3R y 4R) de MAPT humano. MAPT hiperfosforilada se detecta en los cuerpos celulares y en las dendritas a los tres meses de edad. Los filamentos helicoidales pareados de MAPT insoluble agregada pueden aislarse del tejido cerebral desde los dos meses de edad. Estos ratones mutantes pueden ser útiles en estudios que examinan la relación entre la MAPT humana y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer

Modelo 3: Envejecimiento del ratón: NIH/NIA (mantenida en Charles River Labs), Cepa: C57BL16 NIA mantiene colonias de ratas y ratones envejecidos para su uso por la comunidad científica para la investigación directamente relacionada con el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad. Los animales se alojan detrás de

barreras específicas libres de patógenos y controlados para la pureza genética y el estado de salud, y un informe de salud acompaña cada envío de animales. A los 22 meses de edad existe una disminución significativa en la actividad locomotora y función cognitiva, evaluadas por las pruebas del Rotarod y el laberinto acuático de Morris, en comparación con ratones de 3 meses de edad de la misma cepa.

5
10
15
Diseño del estudio: Los ratones se alojan en la instalación de animales en el Instituto Baylor de enfermedades metabólicas. Las dietas de la prueba que contienen C5-TG y dietas de control se preparan especialmente a partir de una dieta purificada de caseína estándar (Harland Teklad, MN). En la dieta de prueba el 41% del requerimiento calórico total se suministra por C5-TG. En los Modelos 1 y 2 (Tg AD)(Figuras 1y2) los ratones se exponen a las dietas que comienzan a las 4 semanas de edad y se mantienen durante un período de 6, 12 o 15 meses. Se requieren grupos separados de animales para las pruebas conductuales, neuroquímicas y metabólicas a intervalos de 3 meses. El objetivo del estudio fue iniciar el tratamiento con C5-TG en ratones antes de cualquier cambio neuropatogénico y evaluar la función cognitiva. En otra serie de estudios, los ratones se exponen a las dietas de ensayo de C5-TG empezando a los 6 o 12 meses de edad. Los ratones se evaluaron a intervalos de 3 meses hasta los 18 meses de edad. El objetivo de este estudio es determinar el efecto de C5-TG en la modificación de la progresión de la enfermedad después de que se han establecido cambios neuropatogénicos en el cerebro.

20
En el Modelo 3 (Figura 3) los ratones se exponen a las dietas C5-TG y de control a los 12 meses de edad y se evalúan los cambios conductuales y neuroquímicos a los 18 y 24 meses de edad. El objetivo de este estudio es determinar el efecto de C5-TG en el deterioro cognitivo relacionado con la edad en ausencia de cualquier AP anormalmente expresada o proteína Tau fosforilada.

25
Métodos conductuales: Los siguientes métodos conductuales se establecieron y validaron en el laboratorio de Neurofarmacología en el Instituto Baylor de Enfermedades Metabólicas.

- 30
1. Prueba de laberinto acuático de Morris para la función de memoria temporal espacial.
 2. Prueba de rendimiento en el RotaRod para la coordinación motora.
 3. Pruebas de comportamiento en campo abierto en arenas activadas por haces de luz para evaluar el comportamiento exploratorio, la actividad locomotora y la ansiedad.
 4. Prueba de la fuerza de agarre de las patas posteriores y traseras.

Métodos neuroquímicos: Los siguientes métodos neuroquímicos se establecieron y validaron en el laboratorio de Neurofarmacología.

- 35
40
45
1. Los fragmentos β amiloide 1-40 y 1-42 en homogeneizados cerebrales se midieron usando estuches de prueba ELISA.
 2. La proteína fosfo-Tau en homogeneizados cerebrales se determina usando estuches de prueba ELISA.
 3. Mediciones de AMP/ADP/ATP cerebral en tejidos cerebrales regionales se midieron por HPLC con detección UV. Sacrificándose los ratones requeridos por fijación de microondas para inactivar las enzimas y prevenir cambios post-mortem.
 4. Las mediciones cerebrales de acetilcolina (Ach) en tejidos cerebrales regionales se midieron por HPLC con detección electroquímica. Sacrificándose los ratones requeridos por fijación de microondas para inactivar las enzimas y prevenir cambios post-mortem.
 5. Se midieron los tejidos cerebrales regionales de dopamina, serotonina y norepinefrina mediante HPLC con detección electroquímica.
 6. El perfil completo de aminoácidos cuantitativos en plasma y tejido cerebral se realizó por HPLC con detección UV. GABA y otros aminoácidos excitatorios e inhibidores se determinaron en el tejido cerebral.
 7. Los ácidos orgánicos de la orina y las acil-carnitinas sanguíneas se determinaron mediante GC-MS.

50
55
El uso de la palabra "un" o "una" cuando se usa en conjunto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar "uno," pero es consistente además con el significado de "uno o más," "al menos uno," y "uno o más de uno." El uso del término "o" en las reivindicaciones se usa para referirse a "y/o" a menos que se indique explícitamente para referirse sólo a las alternativas o las alternativas se excluyen mutuamente, aunque la descripción apoya una definición que se refiere sólo a las alternativas y a "y/o." A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el método que se emplea para determinar el valor o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

60
Como se usa en esta especificación y reivindicaciones, las palabras "que comprende" (y cualquier forma de que comprende, tal como, "comprender" y "comprende"), "que tiene" (y cualquier forma de que tiene, tal como "tener" y "tiene"), "que incluyen" (y cualquier forma de que incluyen, tal como "incluye" e "incluir"), o "que contiene" (y cualquier forma de que contiene, tal como "contiene" y "contener") son inclusivos o abiertos y no excluyen elementos no mencionados o etapas del método adicionales.

65
El término "o sus combinaciones" como se usa en la presente descripción se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los artículos enumerados que preceden al término. Por ejemplo, se pretende que "A, B, C o sus combinaciones incluyan al menos uno de: A, B, C, AB, AC, BC, o ABC, y si el orden es importante en un contexto

particular, además BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC, o CAB. Continuando con este ejemplo, se incluyen expresamente combinaciones que contienen repeticiones de uno o más artículo o término, tales como BB, AAA, MB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, y así sucesivamente. El experto entenderá que típicamente no existe límite en el número de artículos o términos en ninguna combinación, a menos que aparezca de cualquier otra manera del contexto.

5

Referencias

Patente de Estados Unidos núm. 6,335,361: Method of treating benign forgetfulness.

- 5 Solicitud de patente de Estados Unidos núm. 20080287372: Use of Ketogenic Compounds for Treatment of Age-Associated Memory Impairment.
- Solicitud de patente de Estados Unidos núm. 20090253781: Therapeutic compositions.
- 10 1. Glenner GG, Wong CW, Quaranta V, Eanes ED. The amyloid deposits in Alzheimer's disease: their nature and pathogenesis. *Appl Pathol.* 1984;2(6):357-69.
2. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82(12):4245-9.
- 15 3. Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A. Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85(11):4051-5
- 20 4. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83(13):4913-7.
- 25 5. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 10 de abril de 1992;256(5054):184-5. Review.
6. Clarke DO, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB, eds. *Basic neurochemistry*. Nueva York: Raven Press, 1994: 645-680.
- 30 7. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1124:1-38. Review.
8. Gabuzda O, Busciglio J, Chen LB, Matsudaira P, Yankner BA. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. *J Biol Chem.* 1994;269(18): 13623-8
- 35 9. Velliquette RA, O'Connor T, Vassar R. Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci.* 2005;25(47):10874-83.
- 40 10. Van der Auwera I, Wera S, Van Leuven F, Henderson ST. A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2:28.
- 45 11. Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson OS, Hyde K, Chapman D, Craft S. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory impaired adults. *Neurobiol Aging.* 2004;25(3):311-4.
12. Kinman RP, Kasumov T, Jobbins KA, Thomas KR, Adams JE, Brunengraber LN, Kutz O, Parenteral and enteral metabolism of anaplerotic triheptanoin in normal rats. Brewer WU, Roe CR, Brunengraber H. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):
- 50 13. Roe CR, Mochel F. Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(2-3):332-40. Review.
14. Roe, C.R., Sweetman, L., Roe, D.S., David, F., Brunengraber, H. Effective Dietary Treatment of Cardiomyopathy & habdomyolysis in Long-Chain Fat Oxidation Disorders using an Anaplerotic Odd-Chain Triglyceride. *J. Clin. Invest.* 110 (2): 259-269, 2002.
- 55 15. Xiao Wang, Guofang Zhang, Michelle A. Puchowicz, Takhar Kasumov, Frederick Allen Jr, Adam J. Rubin, Ming Lu, XinYu, Charles R. Roe, y Henri Brunengraber: Fatty acid oxidation and anaplerosis from (Intravenous) propionylCoA precursors in normal and the very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficient mouse brain. *J. Biol. Chem.* In Press 2009.
- 60

Reivindicaciones

1. Una formulación para su uso en el tratamiento de un paciente adulto que sufre de enfermedad de Alzheimer (AD) que comprende la etapa de:
5 administrar la formulación al paciente en una cantidad suficiente para tratar o aliviar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer (AD), en donde la formulación comprende triheptanoína.
2. La formulación para el uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde la formulación comprende uno o más aditivos opcionales seleccionados del grupo que consiste en agentes saborizantes, vitaminas, suplementos
10 minerales, suplementos de proteínas, agentes colorantes y conservantes.
3. La formulación para el uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde, tras la administración, la formulación aumenta el nivel de uno o más cuerpos cetónicos circulantes en la sangre del sujeto humano.
- 15 4. La formulación para el uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde la formulación se adapta para la administración parenteral, enteral, intravenosa o intramuscular.
5. La formulación para el uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde la triheptanoína se proporciona en una cantidad adecuada para proporcionar 35 % de kcalorías del requerimiento calórico dietético diario para
20 adultos.
6. La formulación para el uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde la triheptanoína se proporciona en una cantidad adecuada para la administración de 0,1-2 g/kg de peso corporal de adultos.

25

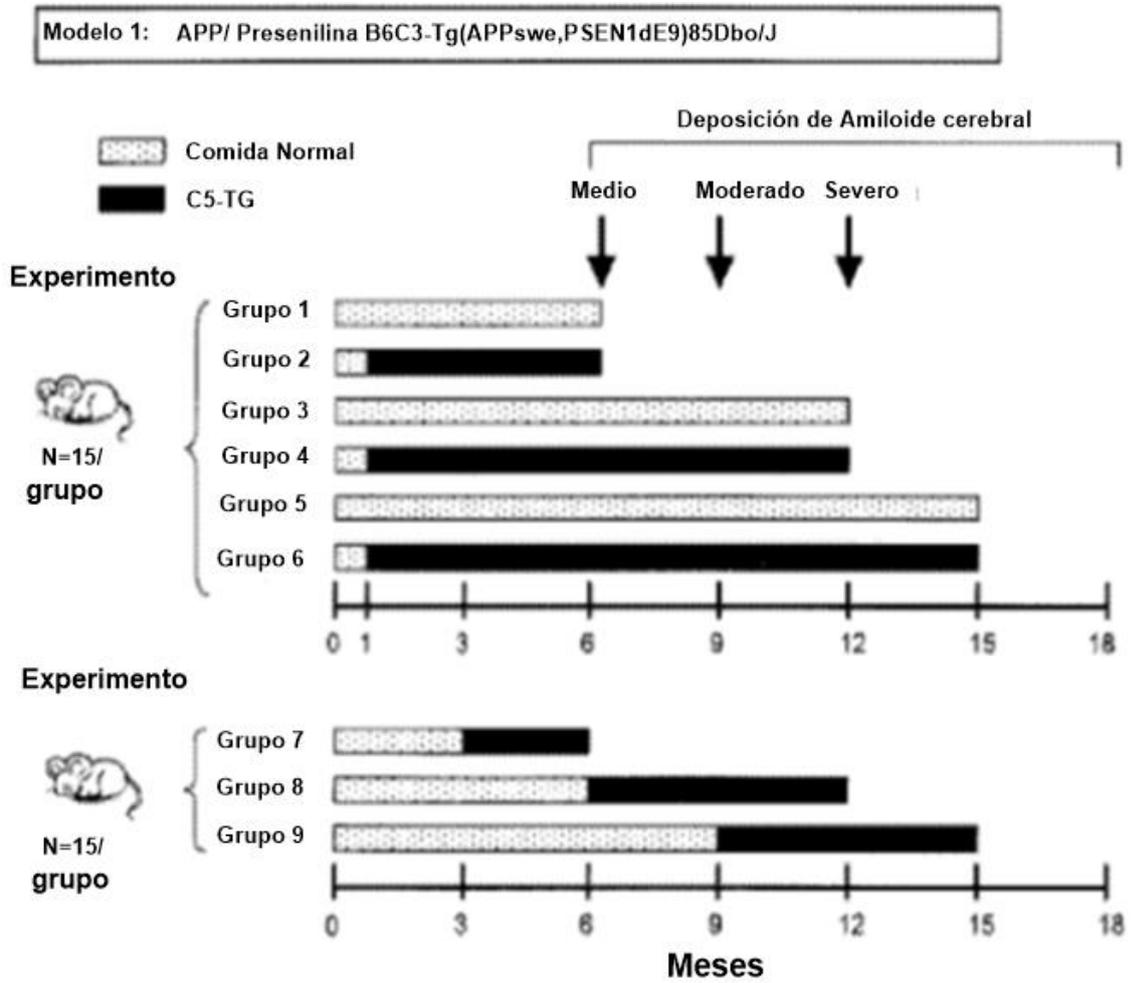


Figura 1

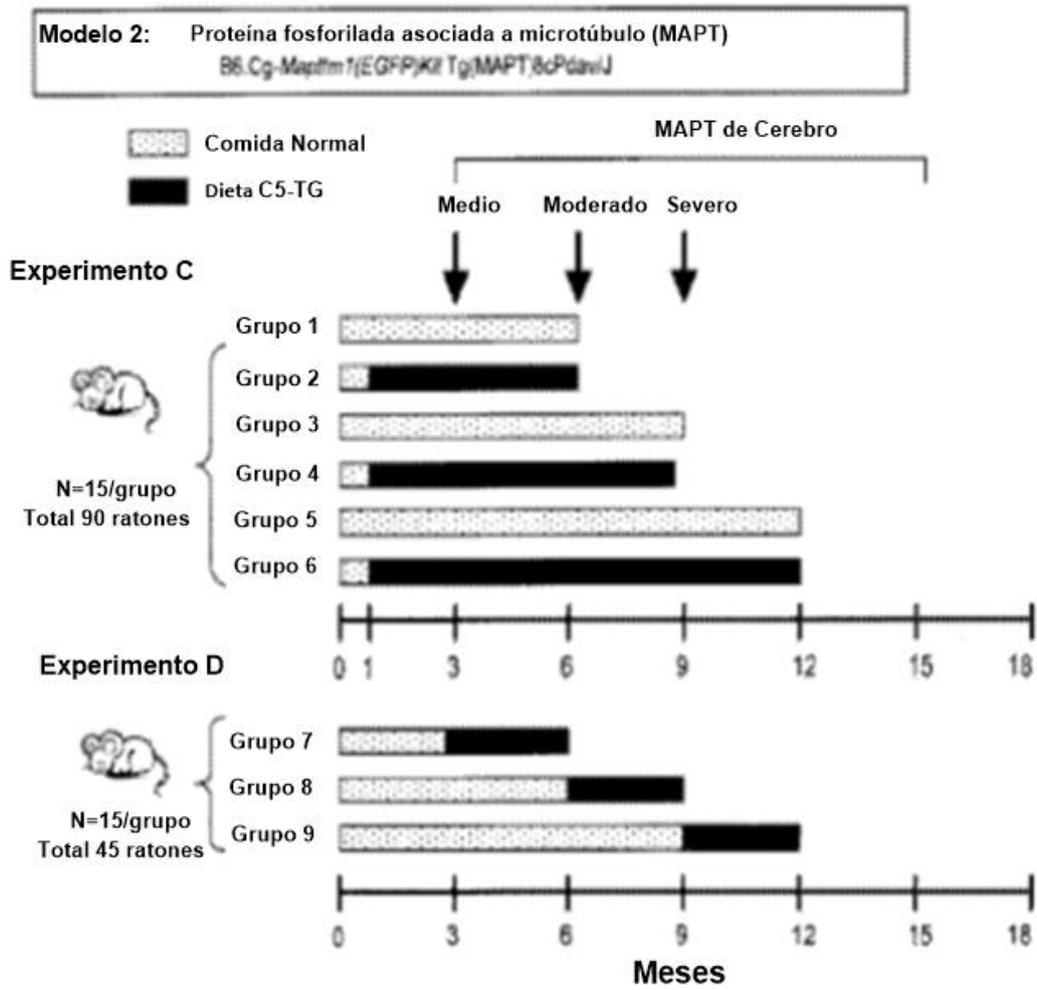


Figura 2

Modelo 3: Ratón envejecido C57BL/J6

-  Dieta de comida normal
-  Dieta C5-TG

Experimento E

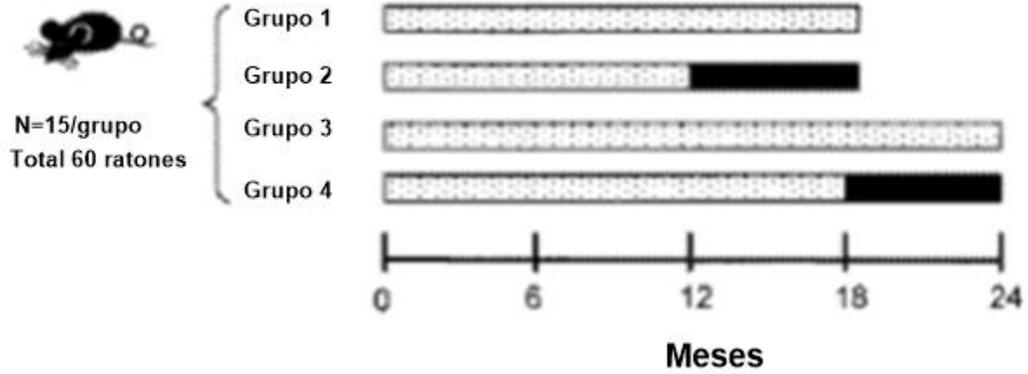


Figura 3