

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 816**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/23 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2007 E 12160599 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2500017**

54 Título: **Uso de compuestos cetogénicos para el tratamiento de la alteración de la memoria asociada a la edad**

30 Prioridad:

03.04.2006 US 744140 P

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

07.12.2017

73 Titular/es:

**ACCERA, INC. (100.0%)
380 Interlocken Crescent, Suite 780
Broomfield, Colorado 80021, US**

72 Inventor/es:

HENDERSON, SAMUEL T.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 645 816 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 compuestos cetogénicos para el tratamiento de la alteración de la memoria asociada a la edad

5 Antecedentes de la invención

El envejecimiento provoca deterioro de diversos aspectos de la fisiología en adultos normales, incluyendo el rendimiento de memoria. Los médicos han reconocido tales disminuciones del funcionamiento cognitivo relacionadas con la edad. Tanto Platón como Aristóteles (384-322 aC) escribieron acerca de la disminución del funcionamiento mental con la edad y cómo se debe utilizar para excluir a los individuos de edad de determinados puestos de trabajo: "no queda mucha de la capacidad mental que les ayudó en su juventud, ni de las facultades que servían al intelecto y que algunos denominan juicio, imaginación, poder del razonamiento y memoria. La visión se va volviendo borrosa gradualmente por el deterioro y ven que casi no pueden cumplir su función".

En tiempos más recientes, el deterioro mental se ha cuantificado mediante una serie de pruebas cognitivas y ahora es un fenómeno bien aceptado. El deterioro del funcionamiento de la memoria en los ancianos se ha detectado en varias pruebas de memoria estándar, incluyendo la Escala de Memoria de Wechsler (WMS) y la Prueba Visual de Reproducción Inmediata y Retardada (Trahan et al. Neuropsychology, 1988 19(3) pág. 173-89), la prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT) (Ivnik, R.J. et al. Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology, 1990 (2): pág. 304-312) y otros (para una revisión, véase Larrabee y Crook, Int. Psychogeriatr, 1994 6(1): páginas 95-104).

Para caracterizar la pérdida de memoria de manera más sistemática, el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) creó un grupo de trabajo que propuso un criterio para el "deterioro de la memoria asociado con la edad" (AMAE) (Crook TH et al Dev. Neuropsychol, 1986, 2: pág. 261-276). Los criterios para el AMAE incluyen las quejas de pérdida de memoria en personas mayores de 50 años, el deterioro en una prueba estandarizada de memoria en comparación con los adultos jóvenes y la ausencia de demencia o de cualquier afección médica que podría producir el deterioro cognitivo. Debido a que el AMAE está relacionado con el envejecimiento "normal" y no una afección patológica, se espera que la prevalencia sea alta y aumente con la edad. Según estimaciones recientes, varían del 18 % al 85 %, dependiendo de la edad de los sujetos y la población estudiada.

El curso clínico y las causas de AMAE son poco conocidos. Ya que el AMAE es una parte del envejecimiento con frecuencia se ha atribuido al deterioro general del cuerpo debido al daño celular. Los aumentos relacionados con la edad en el daño celular a menudo se atribuyen al daño oxidativo de diversas fuentes. A pesar de ser parte del envejecimiento normal, se han intentado varias estrategias terapéuticas posibles para aliviar el AMAE y han tenido cierto éxito. Por ejemplo, se ha demostrado que la fosfatidilserina tiene alguna eficacia en los ensayos de AMAE.

El cerebro humano es uno de los órganos más metabólicamente activo en el cuerpo y requiere grandes cantidades de energía para un funcionamiento correcto. El consumo de oxígeno cerebral para un ser humano adulto promedio es de aproximadamente 3,5 ml /100 g/min. Para un cerebro de tamaño promedio de 1.400 gramos, esto es aproximadamente de 40 ml O₂/min. En reposo, la persona promedio utilizará ~250 ml O₂/min. Por lo tanto, el cerebro utiliza aproximadamente el 16 por ciento del total de O₂ consumido. Esto es notable por que el cerebro representa solo aproximadamente el 2 por ciento de la masa corporal total. La mayor parte del oxígeno en el cerebro se usa para la oxidación de la glucosa. En condiciones normales, la glucosa es el principal combustible para el cerebro, mientras que el aporte de ácidos grasos se considera menor. El cerebro adulto promedio consume aproximadamente 110 gramos de glucosa al día. La dependencia de la glucosa pone en riesgo al cerebro si los niveles circulantes de glucosa disminuyen, de manera que ataques repentinos de hipoglucemia producen un deterioro de la función cognitiva. Por ejemplo, si se inyectan grandes cantidades de insulina se producirá un descenso brusco de la glucosa en sangre y disfunción cognitiva, incluyendo problemas de memoria, trastornos sensoriales e incluso coma.

Sin embargo, en ciertas condiciones, cuando los niveles de glucosa son limitantes, tales como en el desarrollo neonatal o en el hambre, el hígado movilizará cuerpos cetónicos como combustible suplementario para el cuerpo, y en particular las neuronas cerebrales. Los cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona) proceden de la oxidación incompleta de los ácidos grasos por los hepatocitos y las células gliales, y se liberan en el torrente sanguíneo para proporcionar un suplemento a la glucosa. Los cuerpos cetónicos no pueden sustituir completamente a glucosa, pero pueden representar una fracción significativa del metabolismo cerebral. En los primeros estudios realizados sobre el ayuno de los sujetos humanos obesos, se observó una considerable absorción de cuerpos cetónicos en el cerebro. La absorción era lo suficientemente grande como para representar casi el 50 % del uso total de O₂ cerebral.

La capacidad de los cuerpos cetónicos como complemento de la glucosa en el cerebro se ha utilizado para tratar afecciones de baja disponibilidad de la glucosa al cerebro. GLUT1 es un transportador de glucosa constitutivo que transporta la glucosa en el sistema nervioso central (SNC). El requisito de niveles altos de glucosa del cerebro requiere que haya presente dos copias funcionales del gen de GLUT1. Si una copia de GLUT1 no es funcional, se produce el síndrome de GLUT1. Los niveles de glucosa bajos resultantes durante el desarrollo conducen a

convulsiones en el lactante, retraso del desarrollo y microcefalia. El alivio parcial de estos síntomas se puede lograr aumentando los niveles de cetonas en suero mediante la administración de una dieta cetogénica. Por lo tanto, si la captación o uso de glucosa es limitada, los cuerpos cetónicos pueden servir para complementar las necesidades de energía.

5 Una característica fisiológica del envejecimiento en mamíferos es una disminución de la captación y el metabolismo de la glucosa en el cerebro. El metabolismo alterado de la glucosa en el cerebro puede contribuir o exacerbar los déficit cognitivos observados durante el envejecimiento normal. La facilitación de la memoria en sujetos ancianos se produce cuando los niveles de glucosa son elevados mediante la administración de hidratos de carbono. Sin embargo, un tratamiento de este tipo plantea desafíos, ya que los niveles elevados de glucosa en la sangre son difíciles de mantener y deben estar dentro de una ventana relativamente estrecha, ya que la hiperglucemia excesiva está asociada con deterioros cognitivos. Por lo tanto, es importante explorar otros aspectos del modelo.

15 Existen pruebas científicas sustanciales que muestran que durante el envejecimiento se producen defectos en el metabolismo cerebral de la glucosa en varias especies de mamíferos. Una serie de estudios realizados en la década de 1980 demostró disminución del metabolismo cerebral de la glucosa en ratas de edad avanzada. En un estudio se estudió el papel que la disminución de la tasa metabólica desempeñaba en la disminución cognitiva de ratas de edad avanzada. Se analizaron ratas de edad avanzada (22-24 meses) y jóvenes (3 meses) en una serie de pruebas de comportamiento, incluyendo: la prueba del laberinto de agua (aprendizaje espacial), el tiempo en un puente redondo (coordinación motora), prueba en campo abierto (actividad espontánea) y la respuesta de sobresalto. La utilización cerebral de la glucosa también se examinó en estas mismas ratas. Como grupo, los animales de edad avanzada demostraron menor utilización regional de glucosa en comparación con los animales más jóvenes. El grupo de edad avanzada también mostró gran heterogeneidad en la extensión y las regiones de disminución del metabolismo de la glucosa. Curiosamente, la cantidad de disminución del metabolismo regional de la glucosa se correlacionó con el deterioro en las pruebas cognitivas. Por ejemplo, los descensos en el uso de la glucosa en la corteza prefrontal se correlacionaron bien con el deterioro del aprendizaje espacial. Se han observado disminuciones similares en el metabolismo de la glucosa en monos rhesus y en perros.

30 Los primeros estudios en seres humanos con tomografía de emisión de positrones fracasaron a la hora de encontrar pruebas de la disminución del metabolismo cerebral de la glucosa en sujetos normales de edad avanzada. Sin embargo, en estudios más recientes que emplean técnicas e instrumentación más sensibles se ha encontrado que las disminuciones regionales en el metabolismo de la glucosa se asocian con el envejecimiento humano normal. En un estudio de 25 voluntarios sanos de edades comprendidas entre 20 y 68 años, se encontró que el consumo total de oxígeno en el cerebro se reducía a aproximadamente el 6 % por década. Es importante destacar que la disminución todavía era evidente cuando se incluyó la atrofia cortical en los cálculos, lo que demuestra que las disminuciones en el metabolismo no se deben simplemente a la pérdida de células. Otros han cartografiado las disminuciones del metabolismo a regiones específicas del cerebro para crear una "topografía metabólica del envejecimiento normal". Este mapa localizó la disminución metabólica principalmente a regiones frontales y representó una disminución de aproximadamente un 12 % en la tasa metabólica global entre las edades de 20 y 80 años.

45 Los intentos de mejorar el rendimiento de la memoria en las personas mayores mediante el aumento de la disponibilidad de glucosa han tenido cierto éxito tanto en modelos animales como en seres humanos. Por ejemplo, en una prueba del laberinto Y, los ratones jóvenes y viejos normalmente entran en el brazo nuevo si no hay ningún retraso cuando los animales se colocan en el laberinto. Esta es una medida de la alteración espontánea. Si, sin embargo, se utiliza un retraso de 1 minuto, los ratones jóvenes (2 meses) sigue funcionando bien en esta tarea, pero los ratones viejos (2 años) no lo hacen. Sin embargo, si se da a los ratones glucosa antes de la prueba, los ratones viejos rinden igual de bien que los ratones jóvenes, y no hay un aumento de la capacidad de los ratones jóvenes (Stone, W.S., et al., Glucose attenuation of deficits in spontaneous alternation behavior and augmentation of relative brain 2-deoxyglucose uptake in old and scopolamine-treated mice, Psychobiology, 1992, 20, 270-279). Esto es consistente con estudios en seres humanos que han demostrado en gran medida aumentos en la cognición después de la administración de glucosa en los grupos de edad avanzada, pero no para los grupos de jóvenes. En un estudio, dos grupos de sujetos, uno de jóvenes (media de edad de 20 años) y uno de edad avanzada (media de edad de 67 años) recibieron una bebida de limón sin azúcar endulzada con edulcorantes artificiales (0 g de hidratos de carbono) o una bebida endulzada con azúcar (50 g de hidratos de carbono) en visitas alternas en un diseño de grupos cruzados. En cada visita, se realizó a los sujetos una serie de pruebas cognitivas, incluyendo una tarea de asociación de parejas, una prueba de memoria contextual, una prueba de memoria inmediata y una prueba de memoria visual. La glucosa mejoró las puntuaciones del grupo de edad avanzada pero no del grupo joven. Dichos experimentos se ha repetido varias veces y parecen indicar que la facilitación de la memoria por la glucosa está caracterizada por una forma de U invertida, con demasiada glucosa denegando el efecto.

60 El mecanismo para el aumento de memoria después de la administración de glucosa todavía no está claro, pero puede estar relacionado con el aumento de la producción de energía y el correspondiente aumento de la producción de acetilcolina. Sin embargo, la glucosa puede no ser un medio práctico para elevar la memoria en ancianos por varias razones. (1) Los niveles de glucosa elevados son difíciles de mantener en un mamífero sano. (2) La hiperglucemia puede mejorar la memoria, pero puede resultar perjudicial para otros sistemas de órganos. (3) Los

niveles elevados de glucosa en sangre pueden conducir a niveles crónicamente elevados de insulina y los problemas asociados con la hiperinsulinemia.

Cabe destacar que otros sustratos también pueden facilitar la memoria en animales de edad avanzada. Por ejemplo, se sabe que la morfina altera la formación de memoria, sin embargo, este efecto puede bloquearse mediante la coadministración de glucosa. Del mismo modo, el piruvato también puede bloquear los efectos de la administración de morfina.

Existe mucha experiencia con las dietas cetogénicas, que imitan el hambre, en niños tratados por epilepsia. La dieta es una terapia médica y debe usarse bajo la cuidadosa supervisión de un médico y/o dietista. La dieta controla cuidadosamente la ingesta de calorías y requiere que el niño solo coma lo que se ha incluido en los cálculos para proporcionar el 90 % de las calorías y grasas diarias. Sin embargo, este tipo de dietas generalmente no son adecuadas para su uso en adultos debido a: (1) los efectos adversos sobre el sistema circulatorio derivados de la incorporación de colesterol y triglicéridos de cadena larga como la grasa primaria en estas dietas; (2) el mal cumplimiento del paciente debido a la naturaleza poco atractiva de la dieta baja en hidratos de carbono.

La técnica anterior proporciona descripciones de dietas cetogénicas en la que las grasas son altas y los hidratos de carbono son limitados. En resumen, la justificación de tales dietas es que la ingesta de altas cantidades de grasa, ya sea de triglicéridos de cadena larga o de cadena media, puede aumentar los niveles de cetonas en sangre en el contexto de una dieta muy estricta en la que los hidratos de carbono están ausentes o están limitados. Se cree que la limitación de hidratos de carbono y de insulina previenen la reesterificación en el tejido adiposo. Aunque la dieta cetogénica se conoce desde hace décadas, no parece haber ninguna enseñanza de la técnica anterior que sugiera que se pueda usar la terapia MCT para tratar enfermedades de un metabolismo neuronal reducido en pacientes con cualquier deterioro cognitivo asociado a la edad, tal como la AMAE y similares.

Existe por tanto una necesidad en la técnica de desarrollar composiciones y métodos para el tratamiento y/o prevención del deterioro cognitivo, en particular en mamíferos en envejecimiento o geriátricos, tales como seres humanos.

El documento WO2004/108740 describe compuestos y composiciones que contienen derivados de (R) -3-hidroxiubutirato que se pueden usar como suplementos nutricionales para aumentar el rendimiento físico y como terapéuticos para mejorar los síntomas de afecciones médicas, en particular afecciones neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer y afecciones similares.

El documento WO2007/070701 describe composiciones y métodos para prevenir, reducir o retrasar la disminución de uno o más de la función cognitiva, la función motora, la función cardiovascular o el comportamiento en animales, en particular animales geriátricos.

El documento US6207856 describe composiciones que comprenden cuerpos cetónicos y/o sus precursores metabólicos, que son adecuados para la administración a seres humanos y animales y que poseen las propiedades de aumentar la eficiencia cardíaca, en particular la eficiencia del uso de glucosa, para proporcionar una fuente de energía, en particular en la diabetes y en estados de resistencia a la insulina y el tratamiento de trastornos causados por los daños en las células cerebrales, en particular retrasando o previniendo los daños cerebrales en las zonas del cerebro asociadas con la memoria, como los observados en la enfermedad de Alzheimer y afecciones similares.

El documento US6835750 describe métodos y composiciones para tratar o prevenir, la aparición de demencia senil del tipo Alzheimer u otras afecciones que surgen del metabolismo neuronal y que conducen a una función cognitiva disminuida.

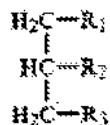
El documento US4346107 describe una composición farmacéutica que se puede administrar por vía oral o parenteral, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una acil-carnitina o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el radical acilo se selecciona del grupo formado por acetilo, propionilo, butirilo, hidroxibutirilo y acetoacetilo, y que es útil en el tratamiento terapéutico de un paciente con metabolismo cerebral alterado, tal como en la involución psicomotora senil y presenil y en la demencia senil y presenil.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En el presente documento se describen composiciones capaces de elevar los cuerpos cetónicos en un mamífero para su uso de acuerdo con la reivindicación 1. También se describen triglicéridos de cadena media (MCT), incluyendo una bebida nutritiva para consumo oral, que comprende: una dosis unitaria suficiente para a) aumentar los niveles en sangre de D- β -hidroxibutirato a de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mM o b) elevar los niveles de excreción urinaria de D- β -hidroxibutirato a aproximadamente 5 mg/dl hasta aproximadamente 160 mg/dl; L-carnitina, una pluralidad de vitaminas; saborizante y una fuente de hidratos de carbono, y en el que los MCT, en

caso de incluirse, son de la fórmula:



- 5 en la que R1, R2, y R3 esterificados a la cadena principal del glicerol son, cada uno independientemente, ácidos grasos que tienen cadenas de carbono de 5-12 átomos de carbono.

10 En el presente documento se describe también un método de tratamiento para el deterioro de la memoria asociado con la edad (AMAE), que comprende las etapas de identificar un mamífero que tiene AMAE o está en riesgo de sufrirlo; y administrar al mamífero una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la pérdida de función cognitiva causada por la reducción del metabolismo neuronal en la AMAE.

15 En el presente documento se describe también un método para el tratamiento de la disminución cognitiva relacionada con la edad o AMAE, que comprende las etapas de identificar una población de mamíferos en envejecimiento sanos que tienen AMAE, dividir la población en al menos un grupo de control y uno o más grupos de prueba, formular al menos un sistema de administración para administrar una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para elevar al menos un tipo de cuerpo de cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual, en el que, sobre una base regular extendida, cada grupo de prueba recibe una formulación que administra una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos y el grupo de control no recibe ninguna composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos. El método comprende además comparar al menos uno de los resultados de pruebas neuropsicológicas en los grupos de control y de prueba, determinar cual de los sistemas de administración para administrar la composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos fue eficaz en la mejora de los resultados de al menos una prueba neuropsicológica; y administrar un sistema de administración basado en un tratamiento determinado en la etapa anterior a una población de mamíferos en envejecimiento, tratando de este modo la AMAE.

30 Breve descripción de los dibujos

Figura 1. La figura 1 muestra la mejora del funcionamiento mental, medido mediante las mejoras del tiempo de reacción en la exploración de la memoria para todos los tamaños fijados en la cohorte de AMAE.

35 **Figura 2.** La figura 2 muestra la mejora del funcionamiento mental, medido mediante las mejoras del tiempo de reacción en la exploración de la memoria para todos los tamaños fijados en la cohorte de AMAE.

Descripción detallada de la invención

40 Es la novedosa idea de la presente invención que las composiciones que comprenden al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos, tales como, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (MCT) y o ácidos grasos de cadena media (AGCM), son útiles como medida de tratamiento y preventiva en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares. Estas condiciones se asocian con la disminución del metabolismo neuronal. Tal como se usa en el presente documento, la reducción del metabolismo neuronal se refiere a todos los mecanismos posibles que podrían conducir a una reducción del metabolismo neuronal. Tales mecanismos incluyen, pero no se limitan a los mismos, disfunción mitocondrial, ataque de radicales libres, generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), apoptosis neuronal inducida por ROS, transporte de glucosa o glucólisis defectuosas, desequilibrio en el potencial iónico de membrana, disfunción del flujo de calcio y similares.

50 En vista de las deficiencias de otros métodos para tratar los déficit del metabolismo energético en el cerebro, tratados anteriormente en el presente documento, la presente invención contempla el uso de otra sustancia para mejorar el funcionamiento de la memoria, en particular, los cuerpos cetónicos, que se sabe que el cerebro utiliza fácilmente.

55 Los cuerpos cetónicos, en particular, el β -hidroxibutirato (β HB) y el acetoacetato, desempeñan un papel crucial en el desarrollo y la salud de las neuronas cerebrales. En numerosos estudios se ha demostrado que los sustratos preferentes para el desarrollo del cerebro del mamífero neonato son los cuerpos cetónicos. Existe una gran cantidad de pruebas que demuestran que el cerebro humano adulto utiliza los cuerpos cetónicos de forma dependiente de la concentración, incluso en los ancianos. Los cuerpos cetónicos (CC) ofrecen varias ventajas a la glucosa para la facilitación de la memoria en los ancianos. (1) Los CC pueden elevarse de forma artificial mediante la administración de grandes cantidades de triglicéridos de cadena media (MCT) sin alterar los niveles de glucosa. (2) Se puede inducir y sostener la hipercetonemia durante muchas horas. (3) Los CC atraviesan fácilmente la barrera

hematoencefálica. (4) Los CC se metabolizan fácilmente en las neuronas cerebrales y se pueden utilizar para generar ATP y la acetilcolina. En particular, una composición desarrollada por los inventores, Ketasyn™, proporciona un método sencillo y seguro para inducir hipercetonemia.

5 El principio activo de Ketasyn™ es MCT. Los MCT se componen de ácidos grasos con una longitud de cadena de 5-12 átomos de carbono y se han investigado extensamente. Los MCT se metabolizan de manera diferente que los triglicéridos de cadena larga (LCT) más frecuentes. En particular, cuando se comparan con los LCT, los MCT se digieren más fácilmente para liberar ácidos grasos de cadena media (MCFA) que presentan mayores tasas de absorción portal y sufren una oxidación obligada. Los MCFA tienen puntos de fusión mucho más bajos que los ácidos grasos de cadena larga (LCFA) y, por lo tanto, los MCFA y los MCT correspondientes son líquidos a temperatura ambiente. Los MCFA son más pequeños y están más ionizados a pH fisiológico en comparación con los LCFA y, por lo tanto, los MCFA son mucho más solubles en soluciones acuosas. El pequeño tamaño y la menor hidrofobicidad de los MCT aumenta la velocidad de la digestión y la absorción con respecto a los LCT.

15 Cuando se ingieren, los MCT son procesados primero por las lipasas, que escinden las cadenas de ácidos grasos de la cadena principal de glicerol. Algunas lipasas en el páncreas hidrolizan preferentemente los MCT sobre los LCT y, a continuación, los MCFA liberados son absorbidos parcialmente directamente por la mucosa del estómago. Los MCFA que no se absorben en el estómago son absorbidos directamente en la vena porta y no se empaquetan en lipoproteínas. Los LCFA derivados de grasa de la dieta normales son reesterificados en LCT y se empaquetan formando quilomicrones para el transporte en la linfa. Esto ralentiza en gran medida el metabolismo de los LCT con respecto a los MCT. Puesto que la sangre los transporta mucho más rápido que la linfa, los MCFA llegan rápidamente al hígado.

25 En el hígado, los MCFA sufren oxidación obligada. En estado alimentado, los LCFA sufren poca oxidación en el hígado, principalmente debido a los efectos inhibidores de la malonil-CoA. Cuando las condiciones favorecen el almacenamiento de grasa, se produce malonil-CoA como intermedio en la lipogénesis. La malonil-CoA inhibe alostéricamente la carnitina palmitoiltransferasa I y, de este modo, inhibe el transporte de LCFA al interior de las mitocondrias. Este mecanismo de retroalimentación evita ciclos fútiles de lipólisis y lipogénesis. Los MCFA son, en gran medida, inmunes a las regulaciones que controlan la oxidación de los LCFA. Los MCFA entran en la mitocondria sin el uso de la carnitina palmitoiltransferasa I, por lo tanto, los MCFA sortean esta etapa reguladora y se oxidan con independencia del estado metabólico del organismo. Es importante destacar que, puesto que los MCFA entran en el hígado rápidamente y se oxidan con rapidez, se producen fácilmente grandes cantidades de cuerpos cetónicos a partir de MCFA y una dosis oral grande de MCT (aproximadamente 20 ml) dará lugar a una hipercetonemia sostenida. Es la novedosa visión del inventor que los MCT pueden administrarse fuera del contexto de una dieta cetogénica. Por tanto, en la presente invención, pueden consumirse hidratos de carbono al mismo tiempo que los MCT. Esto representa una ventaja significativa sobre la técnica anterior, que solo describe el uso de MCT en el contexto de una dieta cetogénica. Este tipo de dietas restringen en gran medida tanto los hidratos de carbono como las proteínas en la dieta y, en la práctica, es muy difícil el cumplimiento por parte de los pacientes. La presente invención representa una ventaja significativa sobre la dieta cetogénica de la técnica anterior, en cuanto a que en la presente invención, el sujeto es libre de seguir cualquier dieta y no tiene que cumplir ninguna restricción dietética.

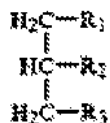
De acuerdo con la presente invención, niveles elevados de cetonas en sangre proporcionarán una fuente de energía para las células del cerebro que tienen el metabolismo de la glucosa comprometido, a través de la oxidación rápida de los MCFA a cuerpos cetónicos, dando lugar a un funcionamiento mejorado y/o inversión, prevención, reducción y/o retraso de la disminución de uno o más de la función cognitiva, la memoria, el funcionamiento motor, la función cerebrovascular y/o el comportamiento. Tal como se usa en el presente documento, "paciente" se refiere a cualquier mamífero, incluyendo seres humanos, que pueden beneficiarse del tratamiento de enfermedades y afecciones resultantes de la disminución del metabolismo neuronal.

50 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones se usan varios términos relacionados con los métodos y otros aspectos de la presente invención. A tales términos se les debe proporcionar su significado habitual en la técnica, a menos que se indique lo contrario. Otros términos definidos específicamente deben interpretarse de un modo consistente con la definición proporcionada en el presente documento.

55 Los antecedentes de la presente invención apoyan la presente invención de las siguientes maneras. (1) Las neuronas del cerebro pueden utilizar tanto glucosa como cuerpos cetónicos para la respiración. (2) Las neuronas de pacientes con disminución cognitiva asociada con la edad, tal como AMAE, pueden tener defectos en el metabolismo de la glucosa. (3) El envejecimiento puede causar defectos en el metabolismo que pueden subyacer a la susceptibilidad a cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares. Por lo tanto, la suplementación de pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares, con MCT restaurará el metabolismo neuronal.

65 En una realización, un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en el cuerpo de un mamífero incluyen "triglicéridos de cadena media" o "MCT", en referencia a cualquier molécula de glicerol unida a través de éster a tres moléculas de ácido graso, teniendo cada molécula de ácido graso que tiene una cadena

carbonada de 5-12 átomos de carbono. Los MCT pueden estar representados por la siguiente fórmula general:



5 en la que R1, R2 y R3 son ácidos grasos que tienen 5-12 átomos de carbono en la cadena carbonada principal esterificados a la cadena principal de un glicerol. Los lípidos estructurados de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier proceso conocido en la materia, tales como esterificación directa, reordenamiento, fraccionamiento, transesterificación o similares. Por ejemplo, los lípidos se pueden preparar mediante reordenamiento de un aceite vegetal, tal como aceite de coco. La longitud y la distribución de la longitud de la
10 cadena pueden variar en función del aceite de una fuente. Por ejemplo, los MCT que contienen 1-10 % de C6, 30-60 % de C8, 30-60 % de C10, 1-10 % de C10 derivan habitualmente de aceites de palma y de coco. Los MCT que contienen más de aproximadamente 95 % de C8 en R1, R2 y R3 se puede transformar mediante esterificación semisintética de ácido octanoico en glicerina. Dichos MCT se comportan de manera similar y se incluyen dentro del término MCT como se usa en el presente documento.

15 "Cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, material o composición, como se describe en el presente documento que es eficaz para lograr un resultado biológico particular. Dichos resultados incluyen, pero no se limitan a los mismos, al menos uno de los siguientes: mejora de la función cognitiva, mejora de la memoria, mejora de la función hepática, aumento de la actividad durante el día, mejora del aprendizaje, mejora de la atención, mejora del comportamiento social, mejoran del funcionamiento motor y/o mejora de la función cerebrovascular, particularmente en mamíferos en envejecimiento o geriátricos. En diversas realizaciones, "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad adecuada para invertir, reducir, prevenir o retrasar una disminución en las calidades anteriores, por ejemplo, la función o el funcionamiento cognitivos, la memoria, la tasa o la capacidad de aprendizaje, la capacidad de resolución de problemas, el ciclo de atención y la capacidad para concentrarse en una tarea o problema, la
20 función o el funcionamiento motor, el comportamiento social y similares. Preferentemente, la inversión, prevención, reducción o retraso de una disminución en un individuo o población se refiere a una cohorte, por ejemplo, un mamífero o una población de cohortes de control que no han recibido tratamiento. Dicha actividad eficaz se puede lograr, por ejemplo, mediante la administración de las composiciones de la presente invención a un mamífero o a una población de mamíferos.

30 Eficacia para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente se puede evaluar mediante la mejora de los resultados de al menos una prueba neuropsicológica. Estas pruebas neuropsicológicas se conocen en la técnica e incluyen la impresión clínica global del cambio (GCIC), la prueba de aprendizaje verbal auditiva de Rey (RAVLT), la prueba de asociación de nombres-apellidos (FLN), la prueba de marcación en teléfono (TDT), la escala de autopuntuación clínica de evaluación de la memoria (MAC-S), la codificación de símbolos-dígitos (SDC), tarea de memoria diferida SDC (DRT), la prueba de la atención dividida (DAT), la comparación visual de secuencias (VSC), la tarea doble DAT (DAT Dual) y la escala de depresión geriátrica (GDS), entre otros.

40 La expresión "función cognitiva" se refiere a la actividad fisiológica especial, normal o adecuada del cerebro, incluyendo, sin limitaciones, al menos uno de los siguientes: estabilidad mental, capacidades de memoria/recuerdos, capacidades de resolución de problemas, capacidades de razonamiento, capacidades de pensamiento, capacidades de juicio, capacidad de aprendizaje, percepción, intuición, atención y conciencia. "Función cognitiva potenciada" o "función cognitiva mejorada" se refiere a cualquier mejora de la actividad fisiológica especial, normal o adecuada del cerebro, incluyendo, sin limitaciones, al menos uno de los siguientes: estabilidad mental, capacidades de memoria/recuerdos, capacidades de resolución de problemas, capacidades de razonamiento, capacidades de pensamiento, capacidades de juicio, capacidad de aprendizaje, percepción, intuición, atención y conciencia, medido mediante cualquier medio adecuado en la técnica.

50 "Comportamiento" se utiliza en el presente documento hace un mamífero en respuesta o reacción a una estimulación dada o a un conjunto de condiciones. "Comportamiento potenciado" o "comportamiento mejorado" se refiere a cualquier mejora en cualquier cosa que hace un mamífero en respuesta o reacción a una estimulación dada o conjunto de condiciones.

55 "Disminución" de cualquiera de las categorías anteriores o tipos específicos de cualidades o funciones en un individuo (características o fenotipos) es, generalmente, lo opuesto a una mejora o aumento de la calidad o la función. Una "cantidad eficaz" (como se ha tratado anteriormente) de una composición puede ser una cantidad necesaria para prevenir la disminución por completo o para evitar sustancialmente la disminución ("prevenir" la disminución), reducir la extensión o la tasa de disminución ("reducir" la disminución), o retrasar la aparición o la progresión de una disminución ("retraso" de una disminución) o conducir a una mejora de una disminución anterior ("inversión de" o "invertir" una disminución). Prevención, reducción o retraso de la "disminución" es, con frecuencia,
60 una base de comparación más útil cuando se trabaja con mamíferos en envejecimiento no enfermos. Inversión, prevención, reducción y retraso pueden considerarse con relación a un control o cohorte que no recibe el

tratamiento, por ejemplo, la composición de interés. Inversión, prevención, reducción o retraso de la aparición de una calidad o afección o de la tasa de disminución de una función particular pueden medirse y considerados de forma individual, o en algunas realizaciones sobre la base de la población. El efecto neto de invertir, prevenir, reducir o retrasar la disminución es tener menos disminución del funcionamiento de la memoria, cognitivo, motor o conductual por unidad de tiempo, o en un punto final dado. En otras palabras, idealmente, para un individuo o en una población, el funcionamiento cognitivo, motor y conductual se mantiene al nivel más alto posible durante el mayor tiempo posible. Para los fines del presente documento, un individuo puede compararse con un individuo, grupo o población de control. Asimismo, se puede comparar una población con un individuo real, con mediciones normalizadas para un individuo o con un grupo o población según sea útil.

"Envejecimiento", como se usa en el presente documento, significa ser de edad avanzada, de tal manera que el mamífero ha superado el 50 % de su ciclo de vida promedio para su especie concreta. Los mamíferos en envejecimiento a veces se denominan en el presente documento "de edad avanzada" o "geriátricos" o "ancianos". Los mamíferos en envejecimiento sanos son los que no tienen enfermedades conocidas, en particular enfermedades relacionadas con pérdida de función cognitiva que podrían confundir los resultados. En los estudios que utilizan mamíferos en envejecimiento sanos, los mamíferos de cohortes son también, preferentemente, mamíferos en envejecimiento sanos, aunque otros mamíferos sanos con un funcionamiento de memoria, cognitivo, motor, o conductual adecuados pueden ser adecuados para su uso como muestras comparativas. Si se usan mamíferos con diagnósticos de enfermedad específicos o limitaciones de memoria, cognitivas, motoras o conductuales, en los mamíferos de la cohorte deberán incluirse mamíferos con un diagnóstico similar o que presenten indicios similares de la enfermedad o limitaciones de la memoria, cognitivas, motoras o conductuales.

La administración puede ser en un régimen según se necesite o según se desee, por ejemplo, una vez al mes, una vez a la semana, todos los días o más de una vez al día. De manera similar, la administración puede ser cada dos días, semanas o meses, cada tres días, semanas o meses, cada cuatro días, semanas, o meses, y similares. La administración puede ser varias veces al día. Cuando se utiliza como un suplemento a los requisitos dietéticos habituales, la composición se puede administrar directamente al mamífero o, de otro modo, en contacto con o mezclada con el pienso o alimento diario. Cuando se utiliza como un pienso o alimento diario, la administración será bien conocida para los expertos habituales.

La administración también puede llevarse a cabo sobre una base regular, por ejemplo, como parte de un régimen de tratamiento en el mamífero. Un régimen de tratamiento puede comprender causar la ingesta regular por el mamífero de una composición de la invención en una cantidad eficaz para mejorar la función cognitiva, la memoria, y el comportamiento en el mamífero. La ingesta regular puede ser una vez al día, o dos, tres, cuatro o más veces al día, sobre una base diaria o semanal. De manera similar, la administración regular puede ser cada dos días o semanas, cada tres días o semanas, cada cuatro días o semanas, cada cinco días o semanas o cada seis días o semanas, y en un régimen tal, la administración puede ser varias veces al día. El objetivo de la administración regular es proporcionar al mamífero con una dosis óptima de una composición de la invención, como se ilustra en el presente documento.

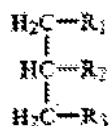
Las composiciones proporcionadas en el presente documento son, en una realización, para el consumo "a largo plazo", a veces se hace referencia en el presente documento como períodos "extendidos". La administración "a largo plazo" tal como se utiliza en el presente documento generalmente se refiere a períodos de más de un mes. Los períodos de más de dos, tres, o cuatro meses comprenden una realización de la presente invención. También se incluyen realizaciones que comprenden períodos más prolongados que incluyen más de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 meses. Los períodos de más de 11 meses o 1 año también están incluidos. En el presente documento también se contemplan uso a más largo plazo que se extienden durante 1, 2, 3 o más años. En el caso de ciertos mamíferos en envejecimiento, se prevé que el mamífero continuaría consumiendo las composiciones durante el resto de su vida sobre una base regular. "Base regular", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una dosificación o consumo, al menos semanalmente, de las composiciones. Está incluida la dosificación o consumo más frecuente, tal como dos o tres veces a la semana. También se incluyen regímenes que comprenden el consumo al menos una vez al día. El experto en la técnica apreciará que el nivel en sangre de cuerpos cetónicos, o de un cuerpo cetónico específico, logrado pueden ser una medida valiosa de la frecuencia de dosificación. Cualquier frecuencia, independientemente de si se ilustra expresamente en el presente documento, que permite el mantenimiento de un nivel en sangre del compuesto medido dentro de intervalos aceptables puede considerarse útil en el presente documento. El artesano experto apreciará que la frecuencia de dosificación será una función de la composición que está siendo consumida o administrada y algunas composiciones pueden requerir la administración más o menos frecuente para mantener un nivel en sangre deseado del compuesto medido (por ejemplo, un cuerpo cetónico).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "administración oral" o "administrar por vía oral" significa que el mamífero ingiere, o un cuidador va a alimentar o hace la alimentación, a o del mamífero, de una o más de las composiciones descritas en el presente documento. En el que se instruye a un ser humano a tomar la composición, tal instrucción puede ser la que instruye y/o informa al ser humano de que el uso de la composición puede y/o proporcionará el beneficio al que se ha hecho referencia, por ejemplo, mejora de la función cognitiva, mejora de la memoria, mejora de la función hepática, mejora del aprendizaje, mejora de la atención, mejora del comportamiento social, mejora del funcionamiento motor y/o mejora de la función cerebrovascular, o prevención, reducción o retraso

de una disminución en dichas funciones o cualidades anteriores. Dicha instrucción puede ser instrucción oral (por ejemplo, mediante forma de instrucción oral, por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional sanitario, o medio de radio o televisión (por ejemplo, anuncio) o instrucción escrita (por ejemplo, a través de instrucción escrita de, por ejemplo, un médico, veterinario u otro profesional sanitario (por ejemplo, recetas), profesional u organización de

ventas (por ejemplo, a través de, por ejemplo, manuales de comercialización, panfletos u otra parafernalia instructiva), medios escritos (por ejemplo, internet, correo electrónico u otros medios informáticos) y/o empaquetado asociado con la composición (por ejemplo, una etiqueta presente en un recipiente que contiene la composición).

La presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de enfermedades del metabolismo neuronal reducido, incluyendo cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de los cuerpos cetónicos en el cuerpo de un mamífero (por ejemplo, un paciente), por ejemplo, triglicéridos de cadena media, a un paciente humano que lo necesita. Generalmente, una cantidad eficaz es una cantidad eficaz para (1) reducir los síntomas de la enfermedad que se pretende tratar o (2) inducir un cambio relevante para el tratamiento de la enfermedad que se pretende tratar. Para cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares, una cantidad eficaz incluye una cantidad eficaz para: aumentar las puntuaciones cognitivas; mejorar la memoria. Como se usa en el presente documento y se trata en otra parte en el presente documento, los MCT de esta invención están representados por la fórmula siguiente:



en la que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un residuo de ácidos grasos esterificado a una cadena principal de glicerol que tiene 5-12 átomos de carbono en la cadena carbonada principal (ácidos grasos de C₅ a C₁₂), un residuo de ácido graso saturado esterificado a una cadena principal de glicerol que tiene 5-12 átomos de carbono en la cadena carbonada principal (ácidos grasos de C₅ a C₁₂), un residuo de ácido graso insaturado esterificado a una cadena principal de glicerol que tiene 5-12 átomos de carbono en la cadena carbonada principal (ácidos grasos de C₅ a C₁₂) y derivados de cualquiera de los anteriores. Los lípidos estructurados de la presente invención se pueden preparar mediante cualquier proceso conocido en la materia, tales como esterificación directa, reordenamiento, fraccionamiento, transesterificación o similares. Por ejemplo, los lípidos se pueden preparar mediante reordenamiento de un aceite vegetal, tal como aceite de coco.

En una realización, el método comprende el uso de MCT, en los que R1, R2 y R3 son ácidos grasos que contienen una cadena principal de seis carbonos (tri-C6: 0). Tri-C6:0 MCT se absorben muy rápidamente en el tracto gastrointestinal en una serie de sistemas de modelos animales. La alta tasa de resultados de absorción en rápida perfusión del hígado, y una respuesta cetogénica potente. En otra realización, el método comprende el uso de MCT, en los que R1, R2 y R3 son ácidos grasos que contienen una cadena principal de ocho carbonos (tri-C8: 0). En otra realización, el método comprende el uso de MCT, en los que R1, R2 y R3 son ácidos grasos que contienen una cadena principal de diez carbonos (tri-C10: 0). En otra realización, el método comprende el uso de MCT, en los que R1, R2 y R3 son una mezcla de ácidos grasos C8: 0 y C10: 0. En otra realización, el método comprende el uso de MCT, en los que R1, R2 y R3 son una mezcla de ácidos grasos C6:0, C8:0, C10:0 y C12:0. En otra realización, más del 95 % de las cadenas de carbono R1, R2 y R3 de los MCT tienen una longitud de 8 carbonos. En aún otra realización, las cadenas de carbono R1, R2 y R3 son cadenas de 6 carbonos o de 10 carbonos. En otra realización, el 50 % de las cadenas de carbono R1, R2 y R3 de los MCT tienen una longitud de 8 carbonos y aproximadamente el 50 % de las cadenas de carbono R1, R2 y R3 de los MCT tienen una longitud de aproximadamente 10 carbonos. Adicionalmente, la utilización de MCT se puede aumentar mediante emulsión. La emulsión de los lípidos aumenta el área de superficie para la acción de las lipasas, lo que da como resultado una hidrólisis y liberación más rápida de MCFA. Los métodos de emulsión de estos triglicéridos son bien conocidos para los expertos en la técnica.

En una realización, el método comprende el uso de MCFA de 6, 8, 10 y 12 carbonos de longitud o mezclas de los anteriores.

En otra realización, la invención comprende la coadministración de una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos, tales como, por ejemplo, MCT emulsionado y L-carnitina o un derivado de la L-carnitina. Se han observado ligeros incrementos de la oxidación de MCFA cuando se combinan MCT con L-carnitina (Odle, J., New insights into the utilization of medium-chain triglycerides by the neonate: observations from a piglet model, J Nutr, 1997, 127, 1061-7). Por tanto, en los MCT emulsionados de la presente invención se combinan con L-carnitina a las dosis requeridas para aumentar la utilización de dichos MCT. La dosis de L-carnitina y de MCT variará de acuerdo con la afección del huésped, el método de administración y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y será de cantidad suficiente para elevar los niveles de cetonas en sangre hasta un grado requerido para tratar y prevenir la AMAE y similares. Los derivados de L-carnitina que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a los mismos, decanoilcarnitina, hexanoilcarnitina, caproilcarnitina, lauroilcarnitina, octanoilcarnitina, estearoilcarnitina, miristoilcarnitina, acetil-L-

carnitina, O-Acetil-L-carnitina y palmitoil-L-carnitina.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes terapéuticos pueden ser cualquier cantidad o dosis suficiente para producir el efecto deseado y dependerán, en parte, de la gravedad y el estadio de la enfermedad, el tamaño y la afección del paciente, así como otros factores fácilmente conocidos por los expertos en la técnica. Estas dosis pueden administrarse como una sola dosis o como varias dosis, por ejemplo, divididas durante el transcurso de varias semanas, como se describe en otras partes del presente documento.

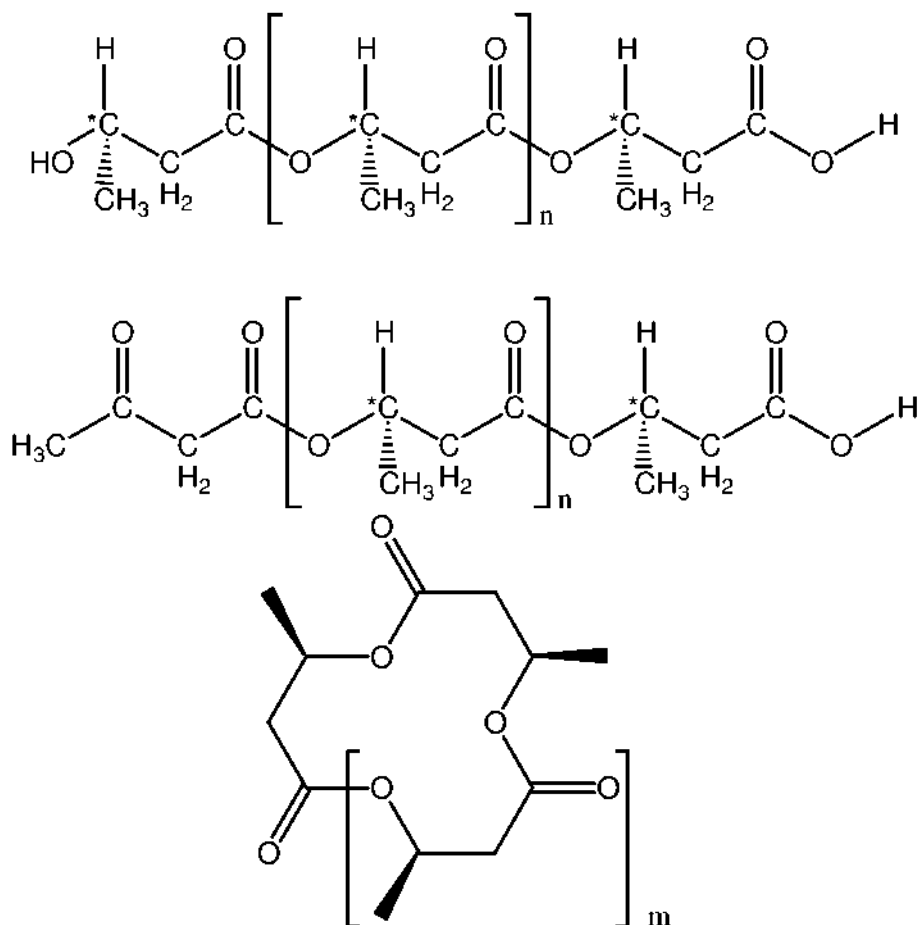
En una realización, en la que los compuestos cetogénicos se administran por vía oral. En otra realización, los compuestos cetogénicos se administran por vía intravenosa. La administración oral de MCT y otras preparaciones de compuestos cetogénicos de MCT intravenosas y otras soluciones de compuestos cetogénicos son bien conocidas para los expertos en la técnica.

En una realización, la administración oral y/o intravenosa de una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos, tales como, por ejemplo, MCT o MCFA, dan lugar a hipercetonemia. La hipercetonemia, en una realización, da lugar a cuerpos cetónicos que se usan para energía en el cerebro, incluso en presencia de glucosa. Adicionalmente, la hipercetonemia en un incremento sustancial (39 %) del flujo sanguíneo cerebral (Hasselbalch, S.G., et al., *Changes in cerebral blood flow and carbohydrate metabolism during acute hyperketonemia*, *Am J Physiol*, 1996, 270:E746-51). Se ha indicado que la hipercetonemia reduce la disfunción cognitiva asociada con la hipoglucemia sistémica en los seres humanos normales (Veneman, T., et al., *Effect of hyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans*, *Diabetes*, 1994, 43, 1311-7). Tenga en cuenta que la hipoglucemia sistémica es distinta de los defectos locales en el metabolismo de la glucosa que se producen en cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares.

En todas las realizaciones, la invención proporciona las composiciones sujeto, que comprenden al menos un compuesto que es capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos. Tales compuestos también se denominan colectivamente compuestos precursores de cuerpos cetónicos o compuestos cetogénicos. Tales compuestos incluyen compuestos tales como, por ejemplo, MCT, MCFA y profármacos, precursores metabólicos, y así sucesivamente, de cuerpos cetónicos. Por ejemplo, en una realización, el compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en el cuerpo incluyen uno o más profármacos, que pueden convertirse metabólicamente en compuestos sujeto por el huésped receptor. Tal como se usa en el presente documento, un profármaco es un compuesto que muestra actividad farmacológica después de sufrir una transformación química en el cuerpo. Un profármaco también puede denominarse precursor metabólico si la conversión del profármaco se traduce directamente en la formación de un cuerpo cetónico. Los MCT y AGCM deben oxidarse primero en acetil-CoA, después sufren varias etapas antes de sintetizarse en cuerpos cetónicos. La clase de compuestos precursores de cuerpos cetónicos incluye los compuestos descritos a continuación. Los compuestos precursores de cuerpos cetónicos, en una realización, se administran en una dosis requerida para aumentar los cuerpos cetónicos en la sangre a un nivel requerido para tratar y/o prevenir la aparición de cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares. Las dosificaciones adecuadas de todos estos compuestos las pueden determinar un experto en la técnica.

En la técnica se conocen una amplia variedad de formulaciones de profármacos. Por ejemplo, los enlaces del profármaco pueden ser hidrolizables, tales como ésteres o anhídridos, o enzimáticamente biodegradables, tales como amidas.

Los compuestos precursores de cuerpos cetónicos adecuados para las composiciones de la invención de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos que son capaces de elevar directamente las concentraciones de cuerpos cetónicos en el cuerpo de un mamífero, por ejemplo, un paciente, y pueden determinarlas un experto en la técnica. Estos compuestos pueden imitar el efecto de aumento de la oxidación de ácidos grasos e incluyen pero no se limitan a los cuerpos cetónicos, D-β-hidroxibutirato y acetoacetato, y precursores metabólicos de estos. El término precursor metabólico, que se utiliza en esta realización, puede referirse a compuestos que comprenden fracciones de 1,3 butano diol, acetoacetilo o D-β-hidroxibutirato, tales como acetoacetil-1,3-butano diol, acetoacetil-D-β-hidroxibutirato y acetoacetilglicerol. Los ésteres de cualquiera de tales compuestos con alcoholes monohídricos, dihídricos o trihídricos y también se incluyen en otra realización. Los precursores metabólicos también incluyen poliésteres de D-β-hidroxibutirato, y ésteres de acetoacetato de D-β-hidroxibutirato. Los poliésteres de D-β-hidroxibutirato incluyen oligómeros de este polímero diseñados para ser fácilmente digestibles y/o metabolizados por los seres humanos o mamíferos. Estos tienen una longitud de, preferentemente, 2 a 100 repeticiones, normalmente una longitud de 2 a 20 repeticiones y, más convenientemente, una longitud de 3 a 10 repeticiones. Ejemplos de poli-D-β-hidroxibutirato o ésteres de poli-D-β-hidroxibutirato oxidados terminales utilizables como precursores de cuerpos cetónicos se proporcionan a continuación:

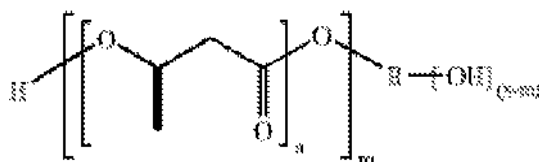


- En cada caso, n se selecciona de tal manera que el polímero u oligómero se metaboliza fácilmente con la administración a un cuerpo humano o mamífero para proporcionar niveles elevados de cuerpos cetónicos en sangre. Los valores de n son números enteros de 0 a 1.000, más preferentemente de 0 a 200, aún más preferentemente de 1 a 50, lo más preferentemente de 1 a 20, siendo particularmente convenientemente de 3 a 5. En cada caso, m es un número entero de 1 o más, complejo de los mismos con uno o más cationes o una sal de los mismos para su uso en terapia o nutrición. Ejemplos de cationes y sales fisiológicas típicas se describen en el presente documento e incluyen adicionalmente sodio, potasio, magnesio, calcio, cada uno equilibrado mediante un contraion fisiológico que forma un complejo de sal, L-lisina, L-arginina, metil-glucamina y otros conocidos por los expertos en la materia.

También se incluyen en la definición de un compuesto precursor de cuerpos cetónicos varios otros compuestos precursores de cuerpos cetónicos útiles para el tratamiento asociado del deterioro de la memoria asociado con la edad; incluyendo ésteres de alcoholes polihidroxilados, ésteres de 3-hidroxiácidos y ésteres de glicerol, como se describe más completamente a continuación en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "derivado" se refiere a un compuesto o parte de un compuesto que procede o es teóricamente derivable de un compuesto parental; La expresión "grupo hidroxilo" está representada por la fórmula -OH; la expresión "grupo alcoxi" está representada por la fórmula -OR, en la que R puede ser un grupo alquilo, incluyendo un grupo alquilo inferior, opcionalmente sustituido con alqueno, alquino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado o heterocicloalquilo, como se define más adelante; el término "éster" está representado por la fórmula -OC(O)R, en la que R puede ser un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado o heterocicloalquilo, como se define más adelante; el término "grupo alquilo" se define como un grupo de hidrocarburo saturado lineal o ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; la expresión "grupo alqueno" se define como un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono y una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono; la expresión "grupo alquino" se define como un grupo hidrocarburo de 2 a 24 átomos de carbono y una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono; la expresión "grupo alquilo halogenado" se define como un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con uno o más átomos de hidrógeno presentes en estos grupos sustituidos con un halógeno (F, Cl, Br, I); el término "cicloalquilo" se define como un anillo a base de carbonos, no aromático, compuesto por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. La expresión "grupo heterocicloalquilo" es un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente,

en el que al menos uno de los átomos de carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo tal como, pero sin limitaciones a los mismos, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo; la expresión "grupo alifático" se define como que incluye grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilo halogenado y cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Un "grupo alifático inferior" es un grupo alifático que contiene de 1 a 10 átomos de carbono; la expresión "grupo arilo" se define como cualquier grupo aromático basado en carbonos que incluye, pero sin limitaciones a los mismos, benceno, naftaleno, etc.. El término "aromático" también incluye "grupo heteroarilo", que se define como un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a los mismos, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, alquilo, alquino, alqueno, arilo, haluro, nitro, amino, éster, cetona, aldehído, hidroxilo, ácido carboxílico o alcoxi, o el grupo arilo puede estar no sustituido; El término "aralquilo" se define como un grupo arilo que tiene un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al grupo arilo. Un ejemplo de un grupo aralquilo es un grupo bencilo; "esterificación" se refiere a la reacción de un alcohol con un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico para dar un éster; "transesterificación" se refiere a la reacción de un éster con un alcohol para formar un nuevo compuesto de éster. El término "3-hidroxibutirato" se usa indistintamente con el término "ácido 3-hidroxibutírico."

En una realización, un compuesto capaz de elevar de cuerpos cetónicos concentraciones incluye compuestos según la fórmula:

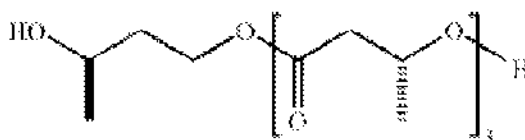


en la que R es un residuo de alcohol polihídrico; n, m y x representan números enteros; y m es menor o igual a x.

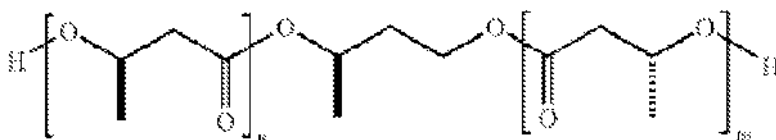
Los alcoholes fisiológicamente compatibles adecuados para formar ésteres con (R)-3-hidroxibutirato y derivados del mismo incluyen alcoholes monohídricos y polihídricos. Los ésteres de alcoholes polihídricos ofrecen una mayor densidad de equivalentes de (R)-3-hidroxibutirato por equivalente de derivado de (R)-3-hidroxibutirato usando oligómeros de (R)-3-hidroxibutirato más cortos. Los oligómeros más cortos generalmente se hidrolizan más fácilmente para dar concentraciones elevadas de (R)-3-hidroxibutirato en sangre. Ejemplos de alcoholes polihídricos adecuados para la preparación de tales ésteres incluyen hidratos de carbono y derivados de hidratos de carbono, tales como alcoholes de hidratos de carbono, ejemplos de hidratos de carbono incluyen, sin limitaciones, altrosa, arabinosa, dextrosa, eritrosa, fructosa, galactosa, la glucosa, gulosa, idosa, lactosa, lixosa, manosa, ribosa, sacarosa, talosa, treosa, xilosa y similares. Ejemplos adicionales de hidratos de carbono útiles para la preparación de derivados de (R)-3-hidroxibutirato incluyen derivados de aminoácidos, tales como galactosamina, glucosamina y manosamina, incluidos los derivados N-acetilo, tales como N-acetilglucosamina y similares. Ejemplos de hidratos de carbono incluyen también derivados de hidratos de carbono, tales como glicósidos de alquilo. Ejemplos de alcoholes de hidratos de carbono incluyen, sin limitaciones, glicerol, manitol, ribitol, sorbitol, treitol, xilitol y similares. Los enantiómeros de los hidratos de carbono y alcoholes de hidratos de carbono mencionados anteriormente también se pueden utilizar para preparar derivados de (R)-3-hidroxibutirato de acuerdo con la fórmula anterior.

Las realizaciones incluyen compuestos en los que n es de 1 a aproximadamente 100; en los que x es de 1 a aproximadamente 20; en los que m es de 1 a aproximadamente 20. Una realización incluye un compuesto en el que R es (R)-1,3-butanodiol.

En otra realización, los compuestos capaces de elevar de las concentraciones de cuerpos cetónicos incluyen compuestos de la fórmula



y también

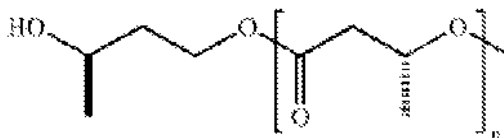


en la que n y m son, independientemente, números enteros de 1 a aproximadamente 100. En algunas realizaciones,

n y m son iguales; n y m son diferentes; y en la que n y m son 3.

Además, los compuestos capaces de elevar de las concentraciones de cuerpos cetónicos incluyen compuestos éster de R-3-hidroxi butirato de acuerdo con la fórmula

5

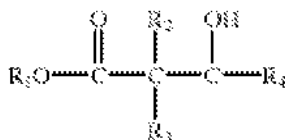


en la que n es un número entero de 1 a aproximadamente 100. En una realización, n es 3.

- 10 Otros compuestos capaces de elevar los niveles de cuerpos cetónicos incluyen 3-hidroxiácidos. Las composiciones incluyen ácidos 3 -hidroxiácidos, oligómeros cíclicos o lineales de los mismos, ésteres de los 3-hidroxiácidos u oligómeros, los derivados de 3-hidroxiácidos y combinaciones de los mismos. En una realización, las composiciones incluyen el macrólido cíclico de R-3-hidroxiácidos que contienen 3, 4 o 5 subunidades monoméricas. Los 3-hidroxiácidos incluyen ácido 3-hidroxi butírico, ácido 3-hidroxi valérico, ácido 3-hidroxi hexanoico y ácido 3-hidroxi heptanoico. En algunas realizaciones, la longitud del oligómero debe ser tal que el derivado tenga una tasa de digestión adecuada para la liberación sostenida de monómero. En otra realización, el trímero cíclico (triólido) se utiliza en una combinación con otros oligólidos cíclicos o ésteres lineales y/o mezclas de ambos.

La fórmula general para 3-hidroxiácidos es:

20

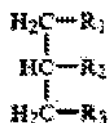


R₁ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, alquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, tior, disulfuro, éter, tioléter, amina, amida, halógeno. R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, alquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, tior, disulfuro, éter, tioléter, amina, amida, halógeno, hidrox, éster, radicales sustituidos con nitrógeno y/o radicales sustituidos con oxígeno. R₄ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, tior, disulfuro, éter, tioléter, amina, amida, halógeno, hidrox, éster, radicales sustituidos con nitrógeno y/o radicales sustituidos con oxígeno. Además, cuando R₄ no es hidrógeno o un halógeno, R₃ puede ser un enlace directo a R₄ y R₄ puede ser metilo.

25

30

Otros compuestos capaces de elevar los niveles de cuerpos cetónicos incluyen ésteres de glicerol, a saber, glicéridos no fácilmente solubles en agua de al menos un ceto o hidroxiácido, que tienen la fórmula



35

en la que dos o tres de los grupos R₁, R₂ y R₃, independientemente uno de otro, son uno o más de los grupos acetoacetato, alfa-cetopropionato, beta-hidroxi butirato y alfa-hidroxi propionato, y cuando solo dos de la grupos R₁, R₂ y R₃ son cualquiera de dichos grupos, el tercero de ellos es un grupo hidrox o un residuo de un ácido graso saturado o insaturado que contiene de 2 a 24 átomos de carbono. Se prevén otros ésteres de glicerol, en concreto glicéridos no fácilmente solubles en agua de al menos un ceto o hidroxiácido, que tienen la fórmula

40



en el que un grupo R es hidrógeno, y dos grupos R (--COCH₂, COCH₃). Adicionalmente, en la que cada R es igual o diferente y es hidrógeno o (--COCH₂, COCH₃), siempre que al menos un R no es hidrógeno y en la que R' es un éster de ácido lineal de un número par de carbono de 2 a 20 carbonos.

45

La presente invención también proporciona las composiciones de la invención en una realización en formulaciones administrativamente convenientes, incluyendo unidades de dosificación incorporadas en diversos recipientes. Las dosificaciones de las composiciones de la invención, tales como, por ejemplo, las que comprenden MCT, se pueden administrar de una manera eficaz en una cantidad eficaz para aumentar la capacidad cognitiva de los pacientes afectados por enfermedades de la disminución del metabolismo neuronal, tal como en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tales como, AMAE y similares.

En una realización, las composiciones de la invención dan como resultado la elevación de las concentraciones de cetona en el cuerpo, y en esta realización, las composiciones se administran en una cantidad que es eficaz para inducir hipercetonemia. En una realización, la hipercetonemia da como resultado cuerpos cetónicos que se usan para energía en el cerebro.

En una realización, la composición aumenta la concentración en circulación de al menos un tipo de cuerpo cetónico en el mamífero o paciente. En una realización, el cuerpo cetónico circulante es D-beta-hidroxibutirato. La cantidad de cuerpos cetónicos circulantes se puede una serie de veces después de la administración y, en una realización, se mide en un momento en que se ha predicho que está cerca de la concentración máxima en la sangre, pero también se puede medir antes o después del nivel de concentración máxima en sangre predicho. A continuación, las cantidades medidas en estos tiempos no máximos se ajustan opcionalmente para reflejar el nivel predicho en el tiempo máximo predicho. En una realización, el tiempo máximo previsto es aproximadamente a las dos horas. El nivel en sangre circulante máximo y el tiempo pueden variar dependiendo de factores conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo los porcentajes digestivos individuales, la coingestión o antes o después de la ingestión de los alimentos, bebidas, etc., como saben los expertos en la materia. En una realización, el nivel máximo en sangre alcanzado de D-beta-hidroxibutirato está entre aproximadamente 0,05 milimolar (mM) y aproximadamente 50 mM. Otra manera de determinar si los niveles en sangre de D-beta-hidroxibutirato se elevan a aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mM es mediante la medición de la excreción urinaria de D-beta-hidroxibutirato de un intervalo en el intervalo de aproximadamente 5 mg/dl hasta aproximadamente 160 mg/dl. En otras realizaciones, el nivel máximo en sangre se eleva a aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 mM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mM, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mM, más preferentemente se eleva hasta aproximadamente 0,15 a aproximadamente 2 mM, de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,3 mM, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la formulación y el huésped, por ejemplo, como se ha tratado anteriormente. En otras realizaciones, el nivel máximo en sangre alcanzado de D-beta-hidroxibutirato será de al menos aproximadamente 0,05 mM, al menos aproximadamente 0,1 mM, al menos aproximadamente 0,15 mM, al menos aproximadamente 0,2 mM, al menos aproximadamente 0,5 mM, al menos aproximadamente 1 mM, al menos aproximadamente 1,5 mM, al menos aproximadamente 2 mM, al menos aproximadamente 2,5 mM, al menos aproximadamente 3 mM, al menos aproximadamente 4 mM, al menos aproximadamente 5 mM, al menos aproximadamente 10 mM, al menos aproximadamente 15 mM, al menos aproximadamente 20 mM, al menos aproximadamente 30 mM, al menos aproximadamente 40 mM y al menos aproximadamente 50 mM.

La cantidad eficaz de dosis de compuestos para las composiciones de la invención, es decir, compuestos capaces de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para el tratamiento de o la prevención de la pérdida de función cognitiva causada por la reducción de la función neuronal en la AMAE será evidente para los expertos en la técnica. Como se ha tratado anteriormente en el presente documento, tales cantidades eficaces se pueden determinar a la luz de los niveles de cetona en sangre divulgados. Cuando el compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos es MCT, la dosis de MCT, en una realización, está en el intervalo de aproximadamente 0,05 g/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día de MCT. En otras realizaciones, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,25 g/kg/día a aproximadamente 5 g/kg/día de MCT. En otras realizaciones, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,5 g/kg/día a aproximadamente 2 g/kg/día de MCT. En otras realizaciones, la dosis de MCT es de al menos aproximadamente 0,05 g/kg/día, al menos aproximadamente 0,1 g/kg/día, al menos aproximadamente 0,15 g/kg/día, al menos aproximadamente 0,2 g/kg/día, al menos aproximadamente 0,5 g/kg/día, al menos aproximadamente 1 g/kg/día, al menos aproximadamente 1,5 g/kg/día, al menos aproximadamente 2 g/kg/día, al menos aproximadamente 2,5 g/kg/día, al menos aproximadamente 3 g/kg/día, al menos aproximadamente 4 g/kg/día, al menos aproximadamente 5 g/kg/día, al menos aproximadamente 10 g/kg/día, al menos aproximadamente 15 g/kg/día, al menos aproximadamente 20 g/kg/día, al menos aproximadamente 30 g/kg/día, al menos aproximadamente 40 g/kg/día y al menos aproximadamente 50 g/kg/día.

Recipientes y/o formulaciones de dosificación unitaria convenientes incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas para chupar, trociscos, caramelos duros, barras nutritivas, bebidas nutritivas, pulverizadores con dosificador, cremas y supositorios, entre otros. Las composiciones se pueden combinar con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como gelatina, aceite(s), y/u otro u otros agentes farmacéuticamente activos. Por ejemplo, las composiciones pueden combinarse y/o utilizarse ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos o profilácticos, diferentes de los compuestos sujeto. En muchos casos, la administración junto con las composiciones sujeto mejora la eficacia de tales agentes. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse ventajosamente en combinación con antioxidantes, compuestos que mejoran la eficiencia de la utilización de glucosa, y sus mezclas.

En una realización, al sujeto se infunden por vía intravenosa compuestos cetogénicos, tales como MCT, MCFA, directamente, a un nivel requerido para tratar y prevenir la aparición de enfermedades de disminución del metabolismo neuronal, en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares. La preparación de lípidos intravenosos y soluciones de cuerpos cetónicos es bien conocida para los expertos en la técnica.

En una realización, la invención proporciona una formulación que comprende una mezcla de MCT y carnitina para proporcionar niveles elevados de cetonas en sangre. La naturaleza de dichas formulaciones dependerá de la duración y la vía de administración. Tales formulaciones pueden estar en el intervalo de 0,05 g/kg/día a 10 g/kg/día de MCT y de 0,05 mg/kg/día a 10 mg/kg/día de carnitina o sus derivados. En una realización, una dosis de MCT puede estar en el intervalo de 0,05 g/kg/día a 10 g/kg/día de MCT. La dosis puede estar en el intervalo de 0,25 g/kg/día a 5 g/kg/día de MCT. La dosis también puede estar en el intervalo de 0,5 g/kg/día a 2 g/kg/día de MCT. En algunas realizaciones, una dosis de carnitina o derivado de carnitina puede estar en el intervalo de 0,05 g/kg/día a 10 g/kg/día. La dosis de carnitina o derivado de carnitina puede estar en el intervalo de 0,1 g/kg/día a 5 g/kg/día. La dosis de carnitina o derivado de carnitina también puede estar en el intervalo de 0,5 g/kg/día a 1 g/kg/día. Necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la formulación y el huésped, por ejemplo.

En una realización, una formulación comprende un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 g de MCT emulsionado combinado con aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 mg de carnitina. Las cantidades de MCT pueden ser al menos aproximadamente 1 g, al menos aproximadamente 10 g, al menos aproximadamente 50 g, al menos aproximadamente 100 g, al menos aproximadamente 150 g, al menos aproximadamente 200 g, al menos aproximadamente 250 g, al menos aproximadamente 300 g, al menos aproximadamente 400 g. Las cantidades de carnitina pueden ser de al menos aproximadamente 1 g, al menos aproximadamente 50 g, al menos aproximadamente 100 g, al menos aproximadamente 250 g, al menos aproximadamente 500 g, al menos aproximadamente 1000 g, al menos aproximadamente 1250 g, al menos aproximadamente 1500 g. Otra formulación comprende 50 g de MCT (95 % de triC8: 0) emulsionado con 50 g de monoglicéridos y diglicéridos en combinación con 500 mg de L-carnitina. Tal formulación se tolera bien y generalmente induce hipercetonemia durante 3-4 horas en sujetos humanos sanos.

La dosis diaria de MCT puede medirse también en términos de gramos de MCT por kg de peso corporal (PC) del mamífero. La dosis diaria de MCT puede variar de aproximadamente 0,01 g/kg a aproximadamente 10,0 g/kg de PC del mamífero. Preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 0,1 g/kg a aproximadamente 5 g/kg de PC del mamífero. Más preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 0,2 g/kg a aproximadamente 3 g/kg del mamífero. Aún más preferentemente, la dosis diaria de MCT es de aproximadamente 0,5 g/kg a aproximadamente 2 g/kg del mamífero.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden coadministrarse con hidratos de carbono o coformularse con hidratos de carbono. Los hidratos de carbono pueden incluir más de un tipo de hidrato de carbono. Los hidratos de carbono adecuados se conocen en la técnica e incluyen azúcares simples, tales como glucosa, fructosa, sacarosa y similares. Si se coformulan, la cantidad de hidratos de carbono que se van a utilizar puede incluir al menos aproximadamente 0,1 g, al menos aproximadamente 1 g, al menos aproximadamente 10 g, al menos aproximadamente 50 g, al menos aproximadamente 100 g, al menos aproximadamente 150 g, al menos aproximadamente 200 g, al menos aproximadamente 250 g, al menos aproximadamente 300 g, al menos aproximadamente 400 g. Las cantidades de carnitina pueden ser de al menos aproximadamente 1 g, al menos aproximadamente 50 g, al menos aproximadamente 100 g.

En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden además la determinación del genotipo de los pacientes o de alelos particulares. En una realización, se determinan alelos del gen de la apolipoproteína E del paciente. En algunos ejemplos, el inventor enseña que los vehículos no E4 funcionan mejor que aquellos con el alelo E4 cuando se indujeron niveles elevados de cuerpos cetónicos con MCT. Además, aquellos con el alelo E4 tenían niveles corporales de cetonas en ayunas más altos y los niveles siguieron aumentando en el intervalo de tiempo de dos horas. Por tanto, los vehículos E4 pueden requerir niveles de cetonas más altos o agentes que aumentan la capacidad de utilizar los cuerpos cetónicos que están presentes. Por consiguiente, una realización consiste en una dosis de MCT en combinación con agentes que aumentan la utilización de órganos de grasas, MCT o cuerpos cetónicos. Ejemplos de agentes que aumentan la utilización de ácidos grasos pueden seleccionarse de un grupo que comprende, pero sin limitaciones, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos estatinas (tales como Lipitor® y Zocor®) y fibratos. Ejemplos de AINE incluyen: aspirina, ibuprofeno (Advil, Nuprin y otros), ketoprofeno (Orudis KT, Actron) y naproxeno (Aleve).

Los AINE funcionan, en parte, como agonistas de PPAR-gamma. El aumento de la actividad de PPAR-gamma aumenta la expresión de genes asociados con el metabolismo de los ácidos grasos, tales como FATP (para una revisión, véase (Gelman, L., et al., An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer, Cell Mol Life Sci, 1999, 55:932-43)). Por consiguiente, una combinación de agonistas de MCT y agonistas de PPAR-gamma será beneficioso para los pacientes con disminución del metabolismo neuronal. En una realización, el agonista de PPAR-gamma es un AINE.

Las estatinas son una clase de fármacos con efectos pleiotrópicos, siendo el mejor caracterizado la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa, una etapa clave en la síntesis de colesterol. Las estatinas también tienen otros efectos fisiológicos, tales como propiedades vasodilatadoras, antitrombóticas, antioxidantes, antiproliferativas, antiinflamatorias y estabilizantes de placas. Adicionalmente, las estatinas producen una reducción en las lipoproteínas circulantes ricas en triglicéridos mediante el aumento de los niveles de la lipoproteína lipasa, mientras también disminuyen la apolipoproteína C-III (un inhibidor de la lipoproteína lipasa) (Schoonjans, K., et al., 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and lipoprotein lipase, FEBS Lett, 1999, 452, 160-4). Por consiguiente, la administración de estatinas da lugar a un aumento del uso de ácidos grasos, que pueden actuar de forma sinérgica con la administración de MCT. Esto debe ser especialmente beneficioso para los vehículos ApoE4. Una realización de la presente invención sería la terapia de combinación que consiste en estatinas y MCT.

Los fibratos, tales como benzofibrato, ciprofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo, son una clase de fármacos hipolipemiantes. Actúan como agonistas de PPAR-alfa y, similar a las estatinas, aumentan la transcripción de lipoproteína lipasa, apoAI y apoAII y reducen los niveles de apoCIII, (Staels, B., et al., Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism, Circulation, 1998, 98, 2088-93). Como tales, tienen un impacto importante sobre los niveles en plasma de lipoproteínas ricas en triglicéridos, presumiblemente mediante el aumento de la utilización de ácidos grasos por los tejidos periféricos. Por consiguiente, la presente invención divulga que los fibratos solos o en combinación con MCT serían beneficiosos para los pacientes con la disminución del metabolismo neuronal, tales como aquellos con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares.

La cafeína y los alcaloides de efedra se usan habitualmente en los suplementos dietéticos de venta libre. Los alcaloides de la efedra habitualmente derivan de fuentes vegetales, tales como ma-huang (*Ephedra sinica*). La combinación de cafeína y efedra estimula el uso de grasas. Los alcaloides de la efedra tienen una estructura similar a la adrenalina y activan los receptores beta-adrenérgicos en las superficies celulares. Estos receptores adrenérgicos señalan a través de AMP cíclico (AMPc) para aumentar el uso de ácidos grasos. El AMPc normalmente se degrada por la actividad de fosfodiesterasa. Una de las funciones de la cafeína es inhibir la actividad de la fosfodiesterasa y, de esta manera, aumentar la señalización mediada por AMPc. Por lo tanto, la cafeína potencia la actividad de los alcaloides de efedra. Por consiguiente, la presente invención divulga que los alcaloides de la efedra solos pueden proporcionar un tratamiento o prevención de afecciones de reducción del metabolismo neuronal. Adicionalmente, se divulga que los alcaloides de la efedra en combinación con cafeína pueden proporcionar un tratamiento o prevención de afecciones de reducción del metabolismo neuronal. Por consiguiente, se divulga que una combinación de MCT con efedra, o MCT con cafeína, o MCT, alcaloides de la efedra y cafeína juntos puede proporcionar un tratamiento o prevención de enfermedades de disminución del metabolismo neuronal, en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares.

Los cuerpos cetónicos son utilizados por las neuronas como fuente de acetil-CoA. La acetil-CoA se combina con el oxalacetato para formar citrato en el ciclo de Krebs, o ciclo de ácido cítrico (ciclo de TCA). Es importante que las neuronas dispongan de fuente de acetil-CoA, así como de intermedios del ciclo del TCA, para mantener el metabolismo eficiente de la energía. Sin embargo, las neuronas pierden los intermedios del ciclo del TCA a las reacciones de síntesis, tales como la formación de glutamato. Las neuronas también carecen de piruvato carboxilasa y de la enzima málica, así que no pueden reponer intermedios del ciclo del TCA a partir de piruvato (Hertz, L., et al., Neuronal-astrocytic and cytosolic-mitochondrial metabolite trafficking during brain activation, hyperammonemia and energy deprivation, Neurochem Int, 2000, 37, 83-102). Por consiguiente, la presente invención divulga que una combinación de cuerpos cetónicos con una fuente de intermedios del ciclo del TCA, en una realización. Los intermedios del ciclo de TCA se seleccionan de un grupo que consiste en ácido cítrico, ácido aconítico, ácido isocítrico, ácido α -cetoglutarico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico, ácido oxalacético y mezclas de los mismos. Una realización de la invención es una combinación de intermediarios del ciclo de TCA con MCT en una formulación para aumentar la eficiencia del TCA.

Otra fuente de intermedios del ciclo del TCA son compuestos que se convierten en intermedios del ciclo del TCA dentro del cuerpo (precursores de intermedios del TCA). Ejemplos de tales compuestos son 2-ceto-4-hidroxiopropanol, 2,4-dihidroxiбутanol, 2-ceto-4-hidroxiбутanol, ácido 2,4-dihidroxiбутírico, ácido 2-ceto ácido -4-hidroxiбутírico, aspartatos, así como oxalacetatos de monoalquilo y dialquilo, piruvato y glucosa-6-fosfato. Por consiguiente, la presente invención divulga que una combinación de precursores de intermedios de TCA con cuerpos cetónicos será beneficiosa para el tratamiento y prevención de enfermedades resultantes del metabolismo reducido. Además, la presente invención divulga que los MCT combinados con precursores de intermedios de TCA serán beneficiosos para el tratamiento y prevención de enfermedades resultantes del metabolismo reducido.

La presente invención divulga además que las fuentes adicionales de intermedios del ciclo del TCA y acetil-CoA se pueden combinar ventajosamente con la terapia de cuerpos cetónicos. Fuentes de intermedios del ciclo del TCA y acetil-CoA incluyen sacáridos monosacáridos y disacáridos, así como triglicéridos de diversas longitudes de cadena y estructuras.

Puede obtenerse un beneficio adicional por la formulación de una composición farmacéutica que incluye adyuvantes metabólicos. Los adyuvantes metabólicos incluyen vitaminas, minerales, antioxidantes y otros compuestos relacionados. Tales compuestos se pueden seleccionar de una lista que incluye pero no se limita a los mismos; ácido ascórbico, biotina, calcitriol, cobalamina, ácido fólico, niacina, ácido pantoténico, piridoxina, retinol, retinal (retinaldehído), ácido retinoico, riboflavina, tiamina, α -tocoferol, fitilmenaquinona, multiprenilmenaquinona, calcio, magnesio, sodio, aluminio, cinc, potasio, cromo, vanadio, selenio, fósforo, manganeso, hierro, flúor, cobre, cobalto, molibdeno, yodo. Por consiguiente, una combinación de ingredientes elegidos entre: adyuvantes metabólicos, compuestos que aumentan los niveles de cuerpos cetónicos, y los intermediarios del ciclo del TCA, se demostrará que es beneficiosa para el tratamiento y prevención de enfermedades del metabolismo neuronal reducido, en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares.

La administración de composiciones que comprenden al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos, tales como MCT, incluyendo triglicéridos compuestos por residuos de C6 y C8 de ácidos grasos, puede dar como resultado niveles de cuerpos cetónicos elevados, incluso si grandes cantidades de hidratos de carbono se consumen al mismo tiempo (para una revisión véase (Odle, J., New insights into the utilization of medium-chain triglycerides by the neonate: observations from a piglet model, J Nutr, 1997, 127:1061-7); véase también la solicitud de patente provisional de Estados Unidos relacionada, número de serie 60/323.995, "Dianas farmacológicas para la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades asociadas con el metabolismo neuronal disminuido," presentada el 21 de septiembre de 2001). Las ventajas del enfoque del solicitante son claras, ya que no se requiere un control cuidadoso de lo que se come y el cumplimiento es mucho más simple.

Además, puede obtenerse un beneficio de la formulación de una composición farmacéutica que comprende una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en el mamífero con otros agentes terapéuticos en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares. Tales agentes terapéuticos incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa, moduladores de la síntesis de acetilcolina, moduladores de almacenamiento de acetilcolina, moduladores de la liberación de acetilcolina, agentes antiinflamatorios, estrógenos o derivados de estrógenos, agentes sensibilizadores a la insulina, agentes de eliminación de la placa beta-amiloide (incluidas las vacunas), inhibidores de la formación de placa beta-amiloide, moduladores de γ -secretasa, moduladores del complejo de piruvato deshidrogenasa, factores de crecimiento neurotrófico (por ejemplo, BDNF), ceramidas o análogos de ceramida, y/o antagonistas del receptor de glutamato/o NMDA (para una visión general de tales tratamientos, véase (Selkoe, D.J., Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy, Physiol Rev, 2001, 81:741-66) (Bullock, R., New drugs for Alzheimer's disease and other dementias, Br J Cancer, 2002, 180:135-9)). Aunque tales tratamientos están todavía en estado experimental, es la novedosa información de la presente invención que dichos tratamientos se pueden combinar ventajosamente con un mayor uso de ácidos grasos/cuerpos cetónicos como se describe en el presente documento.

A partir de la descripción anterior, se hacen evidentes una serie de ventajas de la invención para el tratamiento y prevención de enfermedades del metabolismo neuronal reducido, en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares:

- (a) los tratamientos actuales para las enfermedades de la disminución del metabolismo neuronal, en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares, son meramente paliativos y no abordan el metabolismo neuronal reducido asociado con estas afecciones. La ingesta de las composiciones de la invención como un suplemento nutricional es un método simple para proporcionar a las células neuronales, en las que está comprometido el metabolismo de la glucosa, cuerpos cetónicos como sustrato metabólico.
- (b) El aumento de los niveles en sangre de cuerpos cetónicos se puede lograr mediante una composición o un régimen rico en composiciones cetogénicas, tales como triglicéridos de cadena media.
- (c) Muchos compuestos cetogénicos, tales como triglicéridos de cadena media, se pueden infundir por vía intravenosa en los pacientes o administrarse por vía oral.
- (d) Los niveles de cuerpos cetónicos se pueden medir fácilmente en la orina o la sangre mediante productos comercialmente disponibles (por ejemplo, Ketostix®, Bayer, Inc.).

Según la invención, se da a conocer el uso de compuestos cetogénicos, tales como MCT o MCFA, como un tratamiento y medida preventiva de enfermedades con disminución del metabolismo neuronal, en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares, que proporciona un nuevo medio de aliviar el metabolismo neuronal reducido asociado con estas afecciones. Es la nueva y significativa información de la presente invención que el uso de compuestos cetogénicos, tales como MCT y AGCM, da como resultado hipercetonemia que proporcionará aumento del metabolismo neuronal para las enfermedades de disminución del metabolismo neuronal en pacientes con cualquier disminución cognitiva asociada con la edad, tal como la AMAE y similares. Aunque la descripción anterior contiene mucha especificidad, estos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención sino meramente como suministro de ilustraciones de algunas de las realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la suplementación con compuestos cetogénicos, tales como MCT, puede resultar más eficaz cuando se combina con agentes sensibilizadores a la insulina, tales como sulfato de vanadio, picolinato de cromo, y vitamina E. Dichos agentes pueden funcionar aumentando la utilización de la glucosa en las neuronas comprometidas y funcionando de forma sinérgica con la hipercetonemia. En

otro ejemplo, los compuestos cetogénicos, tales como los MCT, se pueden combinar con compuestos que aumentan las tasas de utilización de ácidos grasos, tales como L-carnitina y sus derivados. Las mezclas de tales compuestos pueden aumentar sinérgicamente los niveles de cuerpos cetónicos en circulación.

- 5 En algunas realizaciones, el mamífero es, específicamente, un ser humano. Otros mamíferos dentro del alcance de esta invención son mamíferos, tales como animales de compañía, tal como un animal doméstico o un mamífero al cuidado de un ser humano, tanto a largo plazo como brevemente. En algunas realizaciones, el mamífero de compañía es un perro o gato.
- 10 En una realización, el mamífero es un mamífero en envejecimiento sano, como se ha definido anteriormente en el presente documento. En tales realizaciones, no se sabe si el mamífero tienen signos manifiestos o síntomas o indicios sustanciales de alteración cognitiva, tal como determina un experto en la materia. A pesar de que el mamífero puede tener otros problemas de salud, problemas de salud relacionados con la edad, van a ser de una naturaleza tal que no afecta sustancialmente al funcionamiento cognitivo, motor o conductual del mamífero. Por lo
- 15 tanto, el experto en la técnica apreciará que puede ser imposible clasificar un mamífero en envejecimiento o geriátrico como completamente "sano", no es necesario hacerlo para practicar los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento. En otras realizaciones, se entiende específicamente que el mamífero en envejecimiento tiene una alteración cognitiva relacionada con la edad, ya sea determinada mediante diagnóstico formal, o por sus rasgos distintivos que ponen de manifiesto alteraciones cognitivas, de la memoria o motoras o
- 20 indicios conductuales de tal alteración o similares. En una realización, el mamífero tiene un fenotipo o característica asociados con el deterioro cognitivo relacionado con la edad, por ejemplo, el mamífero tiene una o más de las siguientes expresiones características o fenotípicas de las dificultades cognitivas, motoras, o de conducta asociadas con la edad. Por ejemplo, disminución de la capacidad para recordar, pérdida de memoria a corto plazo, disminución de la tasa de aprendizaje, disminución de la capacidad de aprendizaje, disminución de las capacidades para la resolución de problemas, disminución de la capacidad de concentración, disminución del rendimiento del motor,
- 25 aumento de la confusión o la demencia, en comparación con un mamífero de control sin tener el fenotipo.

En una realización, las composiciones de la invención son composiciones alimentarias, tales como alimentos para alimentos para mascotas. En ciertas realizaciones, la composición es una composición alimenticia, que comprende además de los MCT, aproximadamente 15-50 % de proteína, 5-40 % de grasa, 5-40 % de hidratos de carbono, cada uno en una base de peso seco, y que tiene un contenido de humedad de 5-20 %. En ciertas realizaciones, los alimentos están destinados a suministrar los requisitos dietéticos necesarios completos. También se proporcionan composiciones que son útiles como aperitivos, barras nutritivas u otras formas de productos alimenticios o suplementos nutricionales o dietéticos, incluyendo comprimidos, cápsulas, geles, pastas, emulsiones, comprimidos

30 oblongos, y similares, como se trata a continuación. Opcionalmente, las composiciones alimentarias pueden ser una composición seca, composición semihúmeda, composición húmeda o cualquier mezcla de los mismos.

En otra realización, Las composiciones de la invención son productos alimentarios formulados específicamente para consumo humano. Estos incluirán alimentos y nutrientes destinados a suministra los requisitos dietéticos necesarios de un ser humano, así como otros suplementos dietéticos humanos. En una realización, los productos alimenticios formulados para el consumo humano están completa y nutricionalmente equilibrados, mientras que en otros están destinados como suplementos nutricionales para su uso en relación con una dieta bien equilibrada o formulada.

40

En otra realización, la composición es un suplemento alimenticio, tales como agua de bebida, bebida, concentrado líquido, gel, yogur, polvo, gránulo, pasta, suspensión, chicle, trozos, golosinas, aperitivos, pellas, píldoras, cápsulas, comprimidos o cualquier otra forma de administración. Los suplementos nutricionales pueden formularse especialmente para el consumo por una especie en particular o incluso un mamífero individual, tal como un mamífero de compañía o un ser humano. En una realización, el suplemento nutricional puede comprender una dosis relativamente concentrada de MCT de tal manera que el suplemento se puede administrar al mamífero en cantidades pequeñas o se puede diluir antes de la administración a un mamífero. En algunas realizaciones, el

45 suplemento nutricional u otra composición que contiene MCT puede requerir mezclar con agua o similar antes de la administración al mamífero, por ejemplo para ajustar la dosis, para hacerlo más agradable o para permitir la administración más frecuente a dosis menores.

50

Las composiciones que contienen MCT pueden estar refrigeradas o congeladas. El MCT puede premezclarse con los otros componentes de la composición para proporcionar las cantidades beneficiosas necesarias, se puede emulsionar, recubrir una composición de alimentos para mascotas, suplementos nutricionales o dietéticos o productos alimentarios formulados para el consumo humano, o se puede añadir a una composición antes de consumirla u ofrecerla a un mamífero, por ejemplo, usando un polvo o una mezcla.

55

En una realización, las composiciones comprenden MCT en una cantidad eficaz para mejorar la función y el comportamiento cognitivos en un mamífero al que se ha administrado la composición. Para las formulaciones formuladas para el consumo humano, la cantidad de MCT como un porcentaje de la composición está en el intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % de la composición sobre una base de materia seca, aunque se puede suministrar un porcentaje mayor o menor. En diversas realizaciones, la cantidad es de aproximadamente 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6 %, 6,5 %, 7 %, 7,5 %, 8 %, 8,5 %, 9 %, 9,5 %, 60

65

- 10 %, 10,5 %, 11 %, 11,5 %, 12 %, 12,5 %, 13 %, 13,5 %, 14 %, 14,5 %, 15 %, 15,5 %, 16 %, 16,5 %, 17 %, 17,5 %, 18 %, 18,5 %, 19 %, 19,5 %, 20 %, 20,5 %, 21 %, 21,5 %, 22 %, 22,5 %, 23 %, 23,5 %, 24 %, 24,5 %, 25 %, 25,5 %, 26 %, 26,5 %, 27 %, 27,5 %, 28 %, 28,5 %, 29 %, 29,5 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 % o más, de la composición basado en el
- 5 peso seco. Los suplementos nutricionales se pueden formular de modo que contengan varias concentraciones mayores de MCT, para que sean susceptibles a la administración a un mamífero en forma de un comprimido, cápsulas, concentrado líquido u otra forma de dosificación similar, o a diluir antes de las administraciones, tales como mediante dilución en agua, pulverización o rociado sobre un alimento para mascotas y otros modos de administración similares. Para un suplemento nutricional o dietético, los MCT solos se pueden administración
- 10 directamente al mamífero o se pueden aplicar directamente en el alimento normal del mamífero. Las formulaciones de complementos nutricionales o dietéticos en diversas realizaciones contienen de aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 % de MCT, aunque también pueden utilizarse cantidades menores.
- 15 Las fuentes de la MCT incluyen cualquier fuente adecuada, semisintéticas, sintéticas o naturales. Ejemplos de fuentes naturales de MCT incluyen fuentes vegetales, tales como coco y aceite de coco, palma y aceites de palma, y fuentes animales, tales como leche de cualquiera de diversas especies, por ejemplo, cabras.
- En diversas realizaciones, las composiciones comprenden, opcionalmente, sustancias suplementarias, tales como minerales, vitaminas, sales, condimentos, colorantes y conservantes. Los ejemplos no limitantes de minerales
- 20 suplementarios incluyen calcio, fósforo, potasio, sodio, hierro, cloruro, boro, cobre, cinc, magnesio, manganeso, yodo, selenio y similares. Los ejemplos no limitantes de vitaminas suplementarias incluyen vitamina A, cualquiera de las vitaminas B, vitamina C, vitamina D, vitamina E y vitamina K, incluyendo diversas sales, ésteres u otros derivados de los anteriores. También se pueden incluir suplementos dietéticos adicionales, por ejemplo, cualquier forma de niacina, ácido pantoténico, inulina, ácido fólico, biotina, aminoácidos y similares, así como sales y derivados de los
- 25 mismos. Además, las composiciones pueden comprender ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga beneficiosos, tales como los ácidos grasos de (n-3) y/o (n-6), ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, así como combinaciones de los mismos.
- 30 Las composiciones proporcionadas en el presente documento comprenden opcionalmente una o más sustancias suplementarias que estimulan o mantienen la salud neurológica general o mejoran aún más la función cognitiva. Tales sustancias incluyen, por ejemplo, colina, fosfatidilserina, ácido alfa-lipoico, CoQ10, acetil-L-carnitina y extractos de hierbas, tales como *Ginkgo biloba*, *Bacopa monniera*, *Convolvulus pluricaulis* y *Leucojum aestivum*.
- En diversas realizaciones, las composiciones de suplementos dietéticos o de alimentos para mascotas
- 35 proporcionadas en el presente documento comprenden, preferentemente, sobre una base de peso en seco, de aproximadamente 15 % a aproximadamente el 50 % de la proteína bruta. El material de proteína bruta comprende una o más proteínas de cualquier fuente, ya sea animal, vegetal o de otro tipo. Por ejemplo, las proteínas vegetales, tales como de soja, de semilla de algodón y de cacahuete son adecuadas para su uso en el presente documento. Las proteínas animales tales como caseína, albúmina y proteína de carne, incluyendo carne de cerdo, de cordero,
- 40 de equino, de ave de corral, de pescado, o mezclas de las mismas, son útiles.
- Las composiciones pueden comprender además, sobre una base de peso en seco, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % de grasa. Las composiciones pueden comprender además una fuente de hidratos de carbono. Las composiciones comprenden normalmente de aproximadamente 15 % a aproximadamente 40 % de
- 45 hidratos de carbono, sobre una base de peso seco. Ejemplos de tales hidratos de carbono incluyen granos o cereales, tales como arroz, maíz, sorgo, alfalfa, cebada, soja, canola, avena, trigo, o mezclas de los mismos. Las composiciones también comprenden opcionalmente otros componentes que comprenden hidratos de carbono, tales como suero seco y otros productos o subproductos lácteos.
- 50 En ciertas realizaciones, las composiciones también comprenden al menos una fuente de fibra. Se puede usar cualquiera de diversas fibras solubles o insolubles adecuados para su uso en alimentos o piensos y tales serán conocidos por los expertos normales en la técnica. Las fuentes de fibra incluidas actualmente incluyen pulpa de remolacha (de remolacha azucarera), goma arábica, goma talha, psyllium, salvado de arroz, goma de semilla de algarroba, pulpa de cítricos, pectina, fructooligosacárido adicional a la oligofructosa de cadena corta,
- 55 mannanoligofructosa, fibra de soja, arabinogalactano, galactooligosacárido, arabinoxilano o mezclas de los mismos. Como alternativa, la fuente de fibra puede ser una fibra fermentable. La fibra fermentable se ha descrito previamente para proporcionar un beneficio al sistema inmunológico de un animal de compañía. La fibra fermentable u otras composiciones conocidas por los expertos en la técnica que proporcionan una composición prebiótica para mejorar el crecimiento de los microorganismos probióticos dentro del intestino también se pueden incorporar en la
- 60 composición para ayudar en la mejora del beneficio proporcionado por la presente invención a la sistema inmunológico de un mamífero. Adicionalmente, los microorganismos probióticos, tales como especies de *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, por ejemplo, se pueden añadir a la composición. El experto en la materia conocerá cómo determinar la cantidad apropiada de MCT que se añade a una composición dada. Tales factores que se pueden tener en cuenta incluyen el tipo de composición de {por ejemplo, la composición de alimento, bebida,
- 65 suplemento dietético o un producto alimenticio formulado para consumo humano), el consumo promedio de tipos específicos de composiciones por diferentes mamíferos, la dosis de MCT prevista o requerida, la palatabilidad y

aceptabilidad del producto final para el receptor o consumidor previsto, las condiciones de fabricación bajo las que se prepara la composición, la comodidad para el comprador y las consideraciones de embalaje. Preferentemente, las concentraciones de MCT que se añaden a la composición se calculan sobre la base de los requisitos de energía y de nutrientes del mamífero. El MCT se puede añadir en cualquier momento durante la fabricación y/o procesamiento de la composición, ya sea como parte de una formulación de una composición de alimentos para mascotas, el suplemento dietético o un producto de alimentos para consumo humano, o como un recubrimiento o aditivo a cualquiera de los precedentes.

La presente invención se refiere también a un método para el tratamiento de la disminución cognitiva relacionada con la edad o AMAE, que comprende las etapas de identificar una población de mamíferos en envejecimiento sanos que tienen AMAE, dividir la población en al menos un grupo de control y uno o más grupos de prueba, formular al menos un sistema de administración para administrar una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para elevar al menos un tipo de cuerpo de cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual, en el que, sobre una base regular extendida, cada grupo de prueba recibe una formulación que administra una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de los cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para elevar al menos un tipo de cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual y el grupo de control no recibe ninguna composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para elevar al menos un tipo de cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual. El método comprende además comparar al menos uno de los resultados de pruebas neuropsicológicas en los grupos de control y de prueba, determinar cuál de los sistemas de administración para administrar la composición que comprende al menos un sistema de administración para administrar una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para elevar al menos un tipo de cuerpo de cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual fue eficaz en la mejora de los resultados de al menos una prueba neuropsicológica; y administrar un sistema de administración basado en un tratamiento determinado en la etapa anterior a una población de mamíferos en envejecimiento, tratando de este modo la AMAE.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan con fines ilustrativos únicamente y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1 Bebida nutritiva:

Se preparan bebidas nutritivas que comprenden los ingredientes siguientes: MCT emulsionado en el intervalo del 5 a 100 g/bebida, L-carnitina en el intervalo de 0,1 a 1 gramo/bebida, mezcla de vitaminas y minerales a niveles diarios recomendados y diversos aromatizantes.

Ejemplo 2 Formulaciones adicionales:

Las formulaciones adicionales pueden estar en forma de bebidas listas para beber, bebidas en polvo, bebidas nutritivas, barras alimenticias, pudings, otros productos de confitería y similares. Las formulaciones para estos son bien conocidas para los expertos en la técnica.

A. Bebida lista para beber Las bebidas listas para beber se preparan de modo que comprendan los siguientes ingredientes: MCT emulsionado en el intervalo del 5-100 g/bebida, L-carnitina en el intervalo de 100-1000 mg/bebida y diversos aromatizantes y otros ingredientes usados para aumentar la palatabilidad, la estabilidad, etc.

B. Bebidas en polvo Se pueden preparar MCT en forma seca, útiles para barras alimenticias y preparaciones de bebidas en polvo. Se puede preparar una bebida en polvo con el fin de que comprenda los siguientes componentes por bebida: MCT emulsionado desecado en el intervalo del 10-50 g, L-carnitina en el intervalo de 250-500 mg, sacarosa en el intervalo de 8-15 g, maltodextrina en el intervalo de 1-5 g, aromatizantes 0-1 g y otros ingredientes usados para aumentar la palatabilidad, la estabilidad, etc.

C. Barra alimenticia Una barra alimenticia estaría comprendida por: MCT emulsionado seco 0,1-50 g, L-carnitina 250-500 mg, glicerina 1-5 g, sólidos de jarabe de maíz 5-25 g, cacao 2-7 g, recubrimiento 15-25 g.

D. Cápsulas de gelatina Se preparan cápsulas de gelatina dura o blanda usando los ingredientes siguientes: MCT 0,1-1000 mg/cápsula, L-carnitina 250-500 mg /cápsula, Almidón, MCT 0-600 mg/cápsula; Polvo de almidón fluido 0-600 mg/cápsula; Silicona fluida 350 centistokes 0-20 mg/cápsula. Los ingredientes se mezclan, se pasan por un tamiz y se introducen en cápsulas.

E. Comprimidos Se preparan comprimidos que comprenden los ingredientes siguientes: MCT 0,1-1000 mg/comprimido; L-carnitina 250-500 mg /comprimido; Celulosa microcristalina 20-300 mg /comprimido; Almidón 0-50 mg/comprimido; estearato de magnesio o ácido esteárico 0-15 mg/comprimido; dióxido de silicio, ahumado 0-400 mg/comprimido; dióxido de silicio, coloidal 0-1 mg/comprimido y lactosa 0-100 mg/comprimido. Los ingredientes se mezclan y comprimen para formar comprimidos.

F. Suspensiones Se preparan suspensiones que comprenden los ingredientes siguientes: 0,1-1000 mg de MCT;

250-500 mg de L-carnitina; Carboximetilcelulosa sódica 50-700 mg/5 ml; Benzoato de sodio 0-10 mg/5 ml; Agua purificada 5 ml; y agentes aromatizantes y colorantes, según sea necesario.

G. Soluciones parenterales Se prepara una composición parenteral mediante agitación de manera que comprenda 1,5 % en peso de MCT y L-carnitina en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución se hace isotónica con cloruro sódico y se esteriliza.

Ejemplo 3 Mejora de la función cognitiva en una población de ancianos con tratamiento con triglicéridos de cadena media.

El estudio reclutó a cuatro sujetos ancianos, dos hombres y dos mujeres. La edad promedio fue de 54.24 años. Se observó que todos los sujetos estaban libres de cualquier enfermedad médica, neurológica o psiquiátrica importante. Los sujetos no estaban tomando ningún medicamento para el sistema nervioso central. Se pidió a los sujetos que ayunaran durante la noche, durante aproximadamente 12 horas la noche antes de la visita de estudio. Llegaron por la mañana y se tomaron las mediciones basales en tres pruebas: una medida del tiempo de reacción simple, un paradigma de exploración de memoria y una tarea de rotación mental. Cada prueba incluyó una serie de mediciones de práctica que no se registraron. Las pruebas de la práctica están diseñados para minimizar los efectos de la práctica de pruebas repetidas. A continuación, los sujetos consumieron el artículo de prueba, se esperó 1 hora y, después, se repitieron las tres pruebas.

Artículo de prueba. El artículo de prueba comprendía 20 gramos de un 50 % de triglicéridos de cadena media/50 % de polvo de almidón de maíz mezclado con Ensure™. El artículo de prueba administró un total de 10 gramos de triglicéridos de cadena media. Se pidió a los sujetos que consumieran el artículo de prueba en 10 minutos o menos.

Tiempo de reacción. La prueba del tiempo de reacción de reacción a un estímulo presentado en una pantalla de ordenador. La tarea del sujeto consistía en pulsar la tecla Z si el estímulo aparecía en la parte izquierda de la pantalla y la tecla/si el estímulo apareció en el lado derecho de la pantalla. El tiempo de reacción se midió en milisegundos. Si la respuesta era incorrecta o mayor que 1500 milisegundos, se asignó el valor por defecto de 1500 ms. Cada sesión comprendía 9 bloques de 50 mediciones. Los 3 primeros bloques eran bloques práctica que no fueron registrados y que estaban destinados a minimizar los efectos de la práctica de la prueba. Por tanto, se registraron 6 bloques de 50 mediciones cada uno por sesión para un total de 300 mediciones individuales.

Exploración de la memoria. La tarea de exploración de la memoria midió la capacidad del sujeto para mantener brevemente un conjunto de números en la memoria a corto plazo. Se presenta al sujeto un conjunto de dígitos "a recordar". El número de dígitos varió entre 1 a 6 dígitos. Después de un breve retraso de 500 ms, se presenta al sujeto un dígito "sonda". La tarea del sujeto consistía en recordar si el dígito sonda estaba presente en el conjunto de dígitos "a recordar". Si el dígito sonda estaba incluido en el conjunto "a recordar", el sujeto pulsaba la tecla/del teclado. Si el dígito sonda no estaba en el "conjunto a recordar", el sujeto pulsaba la tecla Z. Se registraron ambas respuestas correctas y el tiempo que se tarda en responder. Cada sesión constaba de 6 bloques de 48 ensayos. El primer bloque era un bloque práctica que no se registró y que era para minimizar los efectos de la práctica de la prueba. Por tanto, se registraron 5 bloques de 48 mediciones por sesión para un total de 240 mediciones individuales.

Rotación mental. La tarea de rotación mental medía la rapidez con que los sujetos podían rotar mentalmente un objeto. En cada ensayo, se presentó al sujeto un símbolo parecido a una 'F' en mayúscula. El símbolo se presentó en una de ocho orientaciones, y era una letra 'F' o la imagen especular de una 'F'. La tarea del sujeto consistía en determinar si el símbolo era una 'F' normal o invertida y responder lo más rápidamente posible, pulsando la tecla Z si el símbolo estaba invertido o la tecla / si el símbolo no estaba invertido. Si la respuesta es incorrecta o si se ha pulsado una tecla no válida, se escuchaba un breve tono y a dicho valor incorrecto se le asignó el tiempo máximo (1500 ms). Cada sesión constaba de 5 bloques de 16 ensayos. El primer bloque era un bloque de práctica y no se registró y era para minimizar los efectos de la práctica de la prueba. Por tanto, se registraron 4 bloques de 16 mediciones por sesión para un total de 64 mediciones individuales.

Resultados. Los resultados se analizaron mediante la prueba t comparando los tiempos medios de respuesta entre las sesiones basales y de tratamiento. La administración de triglicéridos de cadena media dio como resultado una mejora significativa de la tarea de exploración de la memoria ($p < 0,0001$), así como la tarea de rotación mental ($p = 0,0497$). No se observó ningún cambio significativo en el tiempo de reacción simple. Véase la Tabla 1.

Tabla 1

Prueba	Media basal (ms)	Media de la prueba (ms)	Valor de p
Tiempo de reacción	536,332	510,730	0,1564
Exploración de la memoria	841,127	743,576	< 0,0001
Rotación mental	896,654	863,626	0,0497

Para la tarea de exploración de la memoria, los sujetos mejoraron en el rendimiento con un tiempo de reacción más rápido, independientemente del tamaño del conjunto a recordar (véase la Figura 1).

La figura 1 muestra que 10 gramos de triglicéridos de cadena media mejoran el rendimiento en una tarea de exploración de memoria. Los cuadrados sólidos y la línea continua representan los tiempos de respuesta basales. Los círculos abiertos y las líneas discontinuas representan los tiempos de respuesta al tratamiento. Las barras de error representan el error estándar de la media. * representa $p < 0,05$ para tamaños de conjuntos individuales.

En cada tamaño del conjunto, la bebida suplementada con MCT mejoró estadísticamente el rendimiento (véase la Tabla 2) como se muestra en la Figura 1.

Tabla 2

Tamaño del conjunto para exploración de memoria	Media basal	Media de la prueba	Valor de p	n
1	642,938	537,938	< 0,0001	320
2	758,931	676,469	0,0004	320
3	847,769	747,413	< 0,0001	320
4	889,638	771,612	< 0,0001	320
5	938,769	829,7	0,001	320
6	968,950	898,325	0,0267	320

Ejemplo 4 Mejora de la función cognitiva en una población de ancianos con tratamiento con triglicéridos de cadena media y L-carnitina.

El estudio reclutó a tres sujetos ancianos, dos hombres y una mujer. La edad promedio fue de 57 años. Se observó que todos los sujetos estaban libres de cualquier enfermedad médica, neurológica o psiquiátrica importante. Los sujetos no estaban tomando ningún medicamento para el sistema nervioso central. Se pidió a los sujetos que ayunaran durante la noche, durante aproximadamente 12 horas la noche antes de la visita de estudio. Llegaron por la mañana y se tomaron las mediciones basales en tres pruebas: una medida del tiempo de reacción simple, un paradigma de exploración de memoria y una tarea de rotación mental. Cada prueba incluyó una serie de mediciones de práctica que no se registraron. Las pruebas de la práctica están diseñados para minimizar los efectos de la práctica de pruebas repetidas. A continuación, los sujetos consumieron el artículo de prueba, se esperó 1 hora y, después, se repitieron las tres pruebas. La tarea se diseñó para probar si las mezclas de triglicéridos de cadena media con L-carnitina podían mejorar el funcionamiento cognitivo en una población anciana.

Artículo de prueba. El artículo de prueba comprendía 10 gramos de un 50 % de triglicéridos de cadena media/50 % de polvo de almidón de maíz y 250 mg de L-carnitina, mezclados con Ensure™. El artículo de prueba administró un total de 5 gramos de triglicéridos de cadena media con 250 mg de L-carnitina. Se pidió a los sujetos que consumieran el artículo de prueba en 10 minutos o menos.

Tiempo de reacción. La prueba del tiempo de reacción de reacción a un estímulo presentado en una pantalla de ordenador. La tarea del sujeto consistía en pulsar la tecla Z si el estímulo aparecía en la parte izquierda de la pantalla y la tecla/si el estímulo apareció en el lado derecho de la pantalla. El tiempo de reacción se midió en milisegundos. Si la respuesta era incorrecta o mayor que 1500 milisegundos, se asignó el valor por defecto de 1500 ms. Cada sesión comprendía 9 bloques de 50 mediciones. Los 3 primeros bloques eran bloques práctica que no fueron registrados y que estaban destinados a minimizar los efectos de la práctica de la prueba. Por tanto, se registraron 6 bloques de 50 mediciones cada uno por sesión para un total de 300 mediciones individuales.

Exploración de la memoria. La tarea de exploración de la memoria midió la capacidad del sujeto para mantener brevemente un conjunto de números en la memoria a corto plazo. Se presenta al sujeto un conjunto de dígitos "a recordar". El número de dígitos varió entre 1 a 6 dígitos. Después de un breve retraso de 500 ms, se presenta al sujeto un dígito "sonda". La tarea del sujeto consistía en recordar si el dígito sonda estaba presente en el conjunto de dígitos "a recordar". Si el dígito sonda estaba incluido en el conjunto "a recordar", el sujeto pulsaba la tecla/del teclado. Si el dígito sonda no estaba en el "conjunto a recordar", el sujeto pulsaba la tecla Z. Se registraron ambas respuestas correctas y el tiempo que se tarda en responder. Cada sesión constaba de 6 bloques de 48 ensayos. El primer bloque era un bloque práctica que no se registró y que era para minimizar los efectos de la práctica de la prueba. Por tanto, se registraron 5 bloques de 48 mediciones por sesión para un total de 240 mediciones individuales.

Rotación mental. La tarea de rotación mental medía la rapidez con que los sujetos podían rotar mentalmente un objeto. En cada ensayo, se presentó al sujeto un símbolo parecido a una 'F' en mayúscula. El símbolo se presentó en una de ocho orientaciones, y era una letra 'F' o la imagen especular de una 'F'. La tarea del sujeto consistía en determinar si el símbolo era una 'F' normal o invertida y responder lo más rápidamente posible, pulsando la tecla Z si el símbolo estaba invertido o la tecla / si el símbolo no estaba invertido. Si la respuesta es incorrecta o si se ha pulsado una tecla no válida, se escuchaba un breve tono y a dicho valor incorrecto se le asignó el tiempo máximo (1500 ms). Cada sesión constaba de 5 bloques de 16 ensayos. El primer bloque era un bloque de práctica y no se registró y era para minimizar los efectos de la práctica de la prueba. Por tanto, se registraron 4 bloques de 16 mediciones por sesión para un total de 64 mediciones individuales.

Resultados. Los resultados se analizaron mediante la prueba t comparando los tiempos medios de respuesta entre las sesiones basales y de tratamiento. La administración de triglicéridos de cadena media dio como resultado una mejora significativa de la tarea de exploración de la memoria ($p < 0,0001$), así como la tarea de rotación mental ($p < 0,0001$). No se observó ningún cambio significativo en el tiempo de reacción simple. Véase la Tabla 3.

5

Tabla 3			
Prueba	Media basal (ms)	Media de la prueba (ms)	Valor de p
Tiempo de reacción	531,990	504,874	0,1955
Exploración de la memoria	792,529	692,958	< 0,0001
Rotación mental	873,724	796,592	< 0,0001

Para la tarea de exploración de la memoria, MCT+carnitina mejoró el funcionamiento con un tiempo de reacción más rápido, independientemente del tamaño del conjunto a recordar (véase la Figura 2).

10

La figura 2 muestra que 10 gramos de triglicéridos de cadena media con 250 mg de L-carnitina mejoran el funcionamiento en una tarea de exploración de memoria. Los cuadrados sólidos y la línea continua representan los tiempos de respuesta basales. Los círculos abiertos y las líneas discontinuas representan los tiempos de respuesta al tratamiento. Las barras de error representan el error estándar de la media. * representa $p < 0,05$ para tamaños de conjuntos individuales. En cada tamaño del conjunto, la bebida suplementada con MCT mejoró estadísticamente el funcionamiento (véase la Tabla 4) como se muestra en la Figura 2.

15

Tabla 4					
Tamaño del conjunto para exploración de memoria	Media basal	Media de la prueba	Valor de p	N	
1	539,587	541,237	0,9453	80	
2	708,075	589,663	< 0,0001	80	
3	777,125	660,55	< 0,0001	80	
4	845,362	737,25	0,0055	80	
5	910,337	772,725	0,0007	80	
6	974,688	856,325	0,0098	80	

20 **Ejemplo 5 Mejora de la función cognitiva en sujetos diagnosticados con alteración de la memoria asociada con la edad (AMAE) tratados con triglicéridos de cadena media.**

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, y de diseño multicéntrico de un triglicérido de cadena media (Ketasyn™) para la alteración de la memoria asociada con la edad.

25

Visión general del estudio. Se reclutó para el estudio a 159 pacientes ambulatorios diagnosticados con AMAE. Se reclutó a sesenta y dos (62) varones y noventa y siete (97) mujeres con edades comprendidas entre 50 y 85 años de edad. La media de edad era de 65 años de edad.

30 **Medidas de detección selectiva del estudio.** Las siguientes pruebas y escalas de puntuación se utilizaron como medidas de detección selectiva para seleccionar sujetos con AMAE y excluir a los sujetos con demencia o alteración cognitiva leve (DCL).

35 **Cuestionario clínico de evaluación de la memoria (MAC-Q).** Este es un cuestionario de memoria de cinco elementos en el que se pide a los sujetos que evalúen en una escala de cinco puntos el grado en que ellos han experimentado pérdida de memoria desde la edad adulta temprana cuando se realizan tareas importantes de la vida diaria.

40 **Escala de depresión geriátrica (GDS).** Esta escala consta de 30 preguntas (por ejemplo, ¿Está básicamente satisfecho con su vida?), cada una de las cuales es comprobada como sí o no por el sujeto. Una puntuación de 11 o superior se ha demostrado que es indicativa de depresión.

45 **Mini Examen del estado mental (MMSE).** Este es probablemente el instrumento abreviado más ampliamente utilizado para identificar a los sujetos con demencia. Se pide al sujeto a responder a preguntas relacionadas con la orientación (por ejemplo, ¿Dónde está ahora?) y que realice una serie de tareas cognitivas simples.

50 **Escala de memoria de Wechsler revisada (WMS-R). Subconjunto 1 de memoria lógica.** Esta es una medida de detección selectiva ampliamente usada en la que se pide al sujeto que recuerde oralmente una breve historia que acaba de oír. Una puntuación entre 19 y 11 (ambos incluidos) califica al individuo para su admisión en el estudio. En ese caso, o si el individuo tiene una puntuación de 10 o menor, no se administran las dos siguientes pruebas.

Escala de memoria de Wechsler revisada (WMS-R) - Asociación verbal de parejas I. En esta prueba, se lee al sujeto una lista de ocho palabras. Algunas de estas palabras son "fáciles" de asociar entre sí (por ejemplo, bebé-llora) y otras son más abstractas (por ejemplo, col-bolígrafo) y, por lo tanto, "difíciles" de asociar. Después se leen las ocho parejas, la primera palabra de cada pareja se lee en un orden diferente y se le pide al sujeto que proporcione la

palabra asociada. Este procedimiento se repite durante tres ensayos y las asociaciones "fáciles" y "difíciles" se puntúan por separado. Una puntuación de menos de 6 en las asociaciones "difíciles" califica a un potencial sujeto para su admisión. En este caso, no se administra la siguiente prueba.

5 Escala de memoria de Wechsler revisada (WMS-R)- Asociaciones visual de parejas I- Esta es la prueba análoga visual a la prueba descrita anteriormente. En este caso, se muestra a los sujetos seis dibujos de líneas abstractos, cada uno se emparejó con un color diferente y después se pidió que indicaran el color adecuado asociado con cada figura. Como en la prueba de asociaciones por parejas verbales, el procedimiento se repite en tres ensayos. Una puntuación de 12 o menos califica al sujeto para su admisión en el estudio.

10 El estudio implicó una visita de selección para determinar si el sujeto era elegible para el estudio basándose en los criterios de inclusión/exclusión. Si el sujeto cumplía los criterios de inclusión y no fue excluido basándose en los criterios de exclusión, acudieron a la clínica en un plazo de 21 días de la visita de selección para la evaluación basal de en todas las pruebas que sirvieron de medidas del resultado (Visita 2). Tras la evaluación basal, se proporcionó a los sujetos un suministro de 35 días de Ketasyn™, 20 g al día, o su placebo equivalente y se programó una visita de seguimiento 30 días ($\pm$ 3) después (Visita 3). En la visita 3, todas las medidas del resultado se administraron de nuevo y se registró cualquier acontecimiento adverso. La dosis de Ketasyn™ se aumentó a 40 g al día para el resto del estudio. Las visitas 4 y 5 siguieron a intervalos de 30 días ($\pm$ 3) y en cada ocasión se administraron todas las medidas del resultado y se registraron los acontecimientos adversos. El tratamiento se terminó en la Visita 5. La visita 6 se produjo 14 días ($\pm$ 3) días después de la visita 5 y se administraron todas las medidas del resultado.

Se programó que las evaluaciones en el centro de estudio se realizaran 6 veces: en la selección, basal y, después de la basal, los días 30, 60, 90 y 104. Se programó la clínica por la mañana, recibiendo el sujeto su dosis diaria (basal, días 30, 60 y 90) en la clínica después de la muestra de sangre antes de la dosis.

25 Resumen de la dosificación. Durante el período de doble ciego del protocolo, 79 sujetos recibieron Ketasyn™ y 75 sujetos recibieron placebo. Ketasyn es un polvo de flujo libre que consiste en 50 % de triglicéridos de cadena media (MCT) y 50 % de almidón de maíz. Los triglicéridos de cadena media se componen cadenas hidrocarbonadas compuestas por aproximadamente el 50 % de C8 y 50 % de carbono C10. Por tanto, una dosis de 20 gramos de Ketasyn liberó una dosis de 10 gramos de MCT y una dosis de 40 gramos liberó una dosis de 20 gramos de MCT.

El placebo era una mezcla isocalórica de triglicéridos de cadena larga (LCT) y proteína. El LCT procedió de Centennial IX (Diehl Inc. OH) y estaba compuesto por aceite de soja emulsionado con monoglicéridos y diglicéridos. La fuente de proteínas es aislado de proteína de suero de leche (Davisco Inc., Eden Paire, MN). El perfil nutricional de la Placebo es 60 % de proteína, 31 % de grasas y 9 % de hidratos de carbono.

El compuesto del estudio fue de 20 g de Ketasyn™, o polvo de placebo mezclado en un (1) vaso de un líquido (es decir, preferentemente, Ensure™; aproximadamente 8 onzas) todos los días durante los primeros treinta (30) días de tratamiento. El día 31, cada sujeto tomó 40 gramos de Ketasyn™ o placebo una vez al día y continuó hasta el día 90. Se administraron dosis todos los días por la mañana, durante el desayuno, excepto los días de visita a la clínica (visitas basal, de 30, 60 y 90) cuando se pidió al sujeto que ayunara durante la noche antes de la visita y las dosis del estudio se administraron en la clínica. En las visitas del día a la clínica, el compuesto de estudio se mezcló con una bebida de índice glucémico bajo, (es decir, agua o, preferentemente, batidos de Atkins Advantage™ Listos para Beber).

45 Genotipado. Se pidió a los sujetos en el estudio que dieran su consentimiento al genotipado para determinar la variación alélica en las regiones codificantes del gen de la apolipoproteína E. Las variantes alélicas en el gen de la apolipoproteína E son factores de riesgo conocidos de la enfermedad de Alzheimer y pueden influir en la eficacia de los tratamientos.

50 Medidas de eficacia. Los resultados de eficacia fueron:

la prueba de asociación de nombres-apellidos (FLN(Youngjohn, J.R., et al., First-Last Names and the Grocery List Selective Reminding Test: two computerized measures of everyday verbal learning, Arch Clin Neuropsychol, 1991, 6:287-300)) memoria inmediata y diferida. En esta prueba de la batería Psychologix, se presenta a los sujetos una serie de seis pares de nombres y apellidos que aparecen de uno en uno en la pantalla del ordenador. Se pidió a los sujetos que leyeran cada par tal como aparece. Después de que aparezca el último par, aparece cada apellido (en un orden diferente) y se pide al sujeto que proporcione el correspondiente nombre de pila. Este procedimiento se repite para tres ensayos de aprendizaje, seguidos 30 minutos después de un ensayo de memoria diferida. La FLN se administra al sujeto en las visitas de selección, basal (visita 2) y de tratamiento a los 30 (visita 3), 60 (visita 4), 90 (visita 5) y 104 (visita 6) días.

65 Niveles de cuerpos cetónicos en suero. Los niveles séricos de cuerpos cetónicos se elevaron después del tratamiento con triglicéridos de cadena media. Los niveles de cuerpos cetónicos se midieron enzimáticamente mediante la determinación del nivel de beta-hidroxibutirato presente en el suero, tanto antes de la dosis como después 2 horas después de la dosis. Véase la Tabla 5.

Tabla 5

Visita	BHB de placebo en mM (SD)	BHB de MCT en mM (SD)	Cantidad de agente activo* o placebo
Predosis basal	0,1120 (0,0752)	0,1223 (0,1064)	
Basal	0,1113 (0,0425)	0,1885 (0,1202)	20 g
2 horas después de la dosis			
Día 30	0,0868 (0,0362)	0,0929 (0,0593)	
Antes de la dosis			
Día 30	0,0994 (0,0316)	0,1737 (0,0815)	20 g
2 horas después de la dosis			
Día 60	0,0859 (0,0447)	0,0919 (0,0526)	
Antes de la dosis			
Día 60	0,1037 (0,0363)	0,2465 (0,1356)	40 g
2 horas después de la dosis			
Día 90	0,0846 (0,0556)	0,0865 (0,0593)	
Antes de la dosis			
Día 90	0,0968 (0,033)	0,2189 (0,1605)	40 g
2 horas después de la dosis			
Día 104	0,0758 (0,0325)	0,0861 (0,0609)	
Antes de la dosis			

* Polvo de MCT y 50 % de agente activo.

Resultados

FLN TC1

El día 90, los sujetos ApoE4+ que tomaron triglicéridos de cadena media (n=17) mejoraron con respecto a la situación basal en el ensayo de tarea de memoria inmediata FLN de 1, 0,89525 puntos, mientras que los tratados con placebo (n= 18) tenían una disminución media de -0,318 (ANOVA de 2 vías, usando tratamiento y el estado ApoE4+, valor de p= 0,0012).

El día 104, los sujetos ApoE4+ que tomaron triglicéridos de cadena media (n=17) mejoraron con respecto a la situación basal en el ensayo de tarea de memoria inmediata FLN de 1, 0,9412 puntos, mientras que los que tomaron placebo (n= 18) presentaron una disminución media de 0,0556, (ANOVA de dos vías utilizando el tratamiento y el estado de ApoE4, valor de p= 0,0096).

En todas las visitas de estudio, no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4 (-) que tomaban triglicéridos de cadena media (n = 47) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de la tarea de memoria inmediata FLN 1 (r2 0,03473, valor p= 0,0093). Por el contrario, en el grupo de placebo no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4(-) (n = 45) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de tarea de la memoria inmediata FLN 1 (r2 0,009808, valor de p= 0,1811).

En todas las visitas de estudio hubo una diferencia significativa en los sujetos que identificaron su origen étnico como "negro". Los sujetos negros tratados con triglicéridos de cadena media (n = 2) mejoraron un promedio de 0,75 puntos en el ensayo de tarea de memoria inmediata FLN, mientras que en los del grupo de placebo (n = 4) disminuyó un promedio de -0,25 puntos (ANOVA usando el tratamiento en las personas de origen étnico negro, valor de p= 0,0257).

El día 90, hubo una diferencia significativa en los sujetos que identificaron su origen étnico como "negro". Los sujetos negros tratados con triglicéridos de cadena media (n = 2) mejoraron un promedio de 1 punto en el ensayo 1 de tarea de memoria inmediata FLN, mientras que en los del grupo de placebo (n = 4) disminuyó un promedio de -0,5 puntos (ANOVA usando el tratamiento en las personas de origen étnico negro, valor de p= 0,0257).

El día 90, hubo una diferencia significativa en los sujetos del genotipo 4/3 de apolipoproteína E. Los sujetos 4/3 tratados con triglicéridos de cadena media (n = 13) mejoraron un promedio de 0,76923 punto en el ensayo 1 de tarea de memoria inmediata FLN, mientras que en los del grupo de placebo del genotipo 4/3 (n = 16) disminuyó un promedio de -0,1875 puntos (ANOVA usando el tratamiento en las personas de genotipo 4/3, valor de p= 0,0158).

FLN TC2

5 En todas las visitas de estudio, hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4 (-) que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 47) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo 2 de la tarea de memoria inmediata FLN (r^2 0,024089, valor de p 0,0307). Por el contrario, en el grupo de placebo no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4(-) (n = 45) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de tarea de la memoria inmediata FLN 2 (r^2 0,000267, valor de p= 0,8258).

10 En todas las visitas de estudio, hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4 (+) que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 17) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo 2 de la tarea de memoria inmediata FLN (r^2 0,080484, valor de p= 0,0173). Por el contrario, en el grupo de placebo no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4(+) (n = 18) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de tarea de la memoria inmediata FLN 2 (r^2 0,012599, valor de p= 0,3479).

15 El día 30, hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4 (+) que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 17) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo 2 de la tarea de memoria inmediata FLN (r^2 0,336024, valor de p= 0,0147). Por el contrario, en el grupo de placebo no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4(+) (n = 18) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo 2 de tarea de la memoria inmediata FLN el día 30 (r^2 0,000087, valor de p= 0,9707).

20 En todas las visitas de estudio en el que los sujetos recibieron la medicación del estudio, hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4 (+) que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 17) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo 2 de la tarea de memoria inmediata FLN (r^2 0,082066, valor de p= 0,0415). Por el contrario, en el grupo de placebo no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4(+) (n = 18) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de tarea de la memoria inmediata FLN 2 (r^2 0,010056, valor de p= 0,4706).

30 En todas las visitas de estudio, hubo una diferencia significativa en los sujetos del genotipo 4/2 de apolipoproteína E. Los sujetos 4/2 tratados con triglicéridos de cadena media (n = 3) mejoraron un promedio de 0,5 punto en el ensayo 2 de tarea de memoria inmediata FLN, mientras que en los sujetos 4/2 del grupo de placebo (n = 2) disminuyó un promedio de -2,125 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos 4/2, valor de p < 0,001).

FLN TC3

35 En todas las visitas de estudio, hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4 (+) que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 17) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo 3 de la tarea de memoria inmediata FLN (r^2 0,109441, valor de p= 0,0052). En el grupo de placebo no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4(+) (n = 18) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de tarea de la memoria inmediata FLN 2 (r^2 0,012996, valor de p= 0,3403).

40 El día 30, hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4 (+) que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 17) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo 3 de la tarea de memoria inmediata FLN (r^2 0,242898, valor de p= 0,0444). Por el contrario, en el grupo de placebo no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4(+) (n = 18) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo 2 de tarea de la memoria inmediata FLN el día 30 (r^2 0,0043652, valor de p= 0,4054).

50 En todas las visitas, hubo una diferencia significativa en los sujetos del genotipo 4/2 de apolipoproteína E. Los sujetos 4/2 tratados con triglicéridos de cadena media (n = 3) mejoraron un promedio de 1,5833 punto en el ensayo 3 de tarea de memoria inmediata FLN, mientras que en los sujetos 4/2 del grupo de placebo (n = 2) disminuyó un promedio de -2,125 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos 4/2, valor de p < 0,0007).

FLN diferida

55 El día 90, los sujetos tratados con triglicéridos de cadena media (n = 79) mejoraron un promedio de 0,5 puntos en el cambio medio con respecto a la situación basal de la tarea de memoria diferida FLN, mientras que los tratados con placebo (n=76) no mostraron mejoras con un cambio medio con respecto al valor basal de 0,0 (ANCOVA, comparación de medias, tratamiento, edad, centro, interacción en el centro de tratamiento y covariable basal en el modelo, valor de p = 0,0416).

60 El día 90, los sujetos ApoE4- tratados con triglicéridos de cadena media (n = 47) mejoraron un promedio de 0,68574 puntos en el cambio medio con respecto a la situación basal de la tarea de memoria diferida FLN, mientras que en los tratados con placebo (n= 45) disminuyeron un promedio de -0,08918 puntos (ANOVA de 2 vías, tratamiento y valor p del estado ApoE4 = 0,0124).

65 El día 90, los 3/ 3 ApoE tratados con triglicéridos de cadena media (n = 37) mejoraron un promedio de 0,8108 puntos en el cambio con respecto a la situación basal de la tarea de memoria diferida FLN, mientras que en los sujetos 3/3

del de placebo (n = 37) solo mejoró un promedio de 0,1081 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos 3/3, valor de p= 0,0393).

El día 90, los sujetos de sexo femenino tratados con triglicéridos de cadena media (n = 46) mejoraron un promedio de 0,667 puntos con respecto a la situación basal de la tarea de memoria diferida FLN, mientras que en los sujetos que tomaron placebo (n = 51) disminuyó un promedio de 0,184 puntos con respecto al valor basal en la tarea de memoria diferida FLN (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos de sexo femenino, valor de p= 0,0068).

En todas las visitas, los sujetos 4/ 2 ApoE tratados con triglicéridos de cadena media (n = 3) mejoraron un promedio de 1,5833 puntos en el cambio con respecto a la situación basal de la tarea de memoria diferida FLN, mientras que en los sujetos 4/2 tratados con placebo (n = 2) se produjo una disminución media de -2,125 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos 4/2, valor de p= 0,0007).

Prueba de asociación de nombres-apellidos (NFA)- Memoria inmediata y diferida

En esta prueba, también de la batería Psychologix, se presenta a los sujetos una presentación en vídeo en vivo de individuos que se presentan por sus nombres de pila. Después de una serie de presentaciones, la memoria se evalúa mostrando los mismos individuos en un orden diferente y se pide al sujeto que proporcione el nombre de cada persona. Hay dos ensayos de aprendizaje en el que se presentan catorce pares de nombres-caras y se evalúa la memoria. La memoria diferida se evalúa treinta minutos después. se administra NFA a los sujetos en las visitas de selección, basal (visita 2) y de tratamiento a los 30 (visita 3), 60 (visita 4), 90 (visita 5) y 104 (visita 6) días.

Resultados

NFA 14A

En todas las visitas de estudio, hubo una correlación significativa en los sujetos que tomaban triglicéridos de cadena media (n = 79) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo A de la tarea de memoria inmediata NFA (r2 0,013446, valor p= 0,0364). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=76) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo A de tarea de la memoria inmediata NFA (r2 0, 0,000005, valor de p= 0,9693).

En todas las visitas de estudio, hubo una correlación significativa en los - sujetos que tomaban triglicéridos de cadena media (n = 47) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo A de la tarea de memoria inmediata NFA (r2 0,033094, valor p= 0,0111). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=45) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo A de tarea de la memoria inmediata NFA (r2 0,005132, valor de p= 0,3339).

NFA 14B

En todas las visitas de estudio, Los sujetos ApoE4- tratados con triglicéridos de cadena media (n = 47) mejoraron un promedio de 0,639 punto en el ensayo B de tarea de memoria inmediata NFA, mientras que en los tratados con placebo (n = 45) disminuyó un promedio de -0,136 puntos (ANOVA usando el tratamiento en sujetos ApoE4-, p = 0,0048).

El día 30, los sujetos ApoE4- tratados con triglicéridos de cadena media (n = 47) mejoraron un promedio de 0,40426 punto en el ensayo B de tarea de memoria inmediata NFA, mientras que en los tratados con placebo (n = 45) disminuyó un promedio de -0,8 puntos (ANOVA usando el tratamiento en sujetos ApoE4-, p = 0,0225).

El día 90, hubo una correlación significativa en los sujetos que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 79) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo B de la tarea de memoria inmediata NFA (r2 0,051901, valor de p= 0,0435). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=75) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo B de tarea de la memoria inmediata NFA (r2 0,015814, valor de p= 0,2791).

En todas las visitas de estudio, hubo una correlación significativa en los sujetos que tomaban triglicéridos de cadena media (n = 79) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo B de la tarea de memoria inmediata NFA (r2 0,01722, valor p= 0,0178). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=76) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo B de tarea de la memoria inmediata NFA (r2 0,000005, valor de p= 0,9678).

En todas las visitas de estudio, hubo una correlación significativa en los - sujetos que tomaban triglicéridos de cadena media (n = 47) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo B de la tarea de memoria inmediata NFA (r2 0,0261, valor p= 0,0244). Por el contrario, en el grupo de placebo-ApoE4 (n=45) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo B de tarea de la memoria inmediata NFA (r2 0,005845, valor de p= 0,3023).

NFA 14D

En todas las visitas de estudio, hubo una correlación significativa en los sujetos que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 79) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el de la tarea de memoria diferida NFA (r^2 0,017714, valor de $p= 0,0162$). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=76) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el de tarea de la memoria diferida NFA (r^2 0,005497, valor de $p= 0,1922$).

Prueba de marcación en teléfono (TDT)

Esta es una prueba de la "memoria de trabajo" de la batería Psychologix, en la que el individuo debe retener en la mente la información solo el tiempo necesario para realizar una tarea. En este caso, la tarea consiste en marcar un número de siete o diez dígitos en una representación en pantalla táctil de un teléfono después de que haya aparecido en la pantalla de la prueba. En algunos ensayos, el individuo se encuentra con la interferencia en forma de una "señal de ocupado" y debe volver a marcar el número de la memoria. La TDT se administra a los sujetos en las visitas de selección, basal (visita 2) y de tratamiento a los 30 (visita 3), 60 (visita 4), 90 (visita 5) y 104 (visita 6) días.

TDT sin interferencia

En todas las visitas, hubo una correlación significativa en los sujetos que tomaron triglicéridos de cadena media y seis años de educación. Los sujetos con 6 años de educación tratados con triglicéridos de cadena media (n = 8) mejoraron un promedio de 0,37966 punto en el ensayo TDT sin interferencia, mientras que en los sujetos con seis años de educación tratados con placebo (n = 4) disminuyó un promedio de -0,04197 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos 4/2, valor de $p < 0,0314$).

TDT antes de la interferencia

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT sin interferencia en sujetos ApoE4+ que tomaron triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4+ que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 17) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia (r^2 0,068747, valor de $p= 0,0283$). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=18) no hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4+ entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r^2 0,006418, valor de $p= 0,5035$).

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia en sujetos que se identificaron a sí mismos como "blancos" y estaban tomando triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en los sujetos blancos que tomaron triglicéridos de cadena media (n = 72) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia (r^2 0,015959, valor de $p= 0,0303$). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=69) no hubo una correlación significativa en los sujetos blancos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r^2 0,000374, valor de $p= 0,7496$).

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia en sujetos varones y que se identificaron a sí mismos como "blancos" y estaban tomando triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en sujetos varones blancos tratados con triglicéridos de cadena media (n = 35) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia (r^2 0,03163, valor de $p= 0,0406$). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=27) no hubo una correlación significativa en los sujetos varones blancos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r^2 0,007459, valor de $p= 0,3978$).

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia en sujetos varones, del genotipo 3/3 de apolipoproteína E y que estaban tomando triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en los sujetos varones 3/ 3 tratados con triglicéridos de cadena media (n = 15) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia (r^2 0,03163, valor de $p= 0,0406$). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=11) no hubo una correlación significativa en los sujetos varones blancos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r^2 0,007459, valor de $p= 0,3978$).

TDT después de la interferencia

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT después de la interferencia en sujetos varones, ApoE4- y tratados con triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en sujetos varones ApoE4- tratados con triglicéridos de cadena media (n = 23) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia (r^2 0,076249, valor de $p= 0,0077$). Por el contrario, en el grupo de placebo (n= 14) no hubo una correlación significativa en sujetos varones ApoE4- entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r^2 0,000003, valor de $p= 0,9892$).

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT después de la interferencia en sujetos varones, Apo E 3/ 3 y tratados con triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en los sujetos varones ApoE 3/ 3 tratados con triglicéridos de cadena media (n = 23) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en el ensayo de TDT antes de la interferencia (r2 0,13174, valor de p= 0,0051). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=15) no hubo una correlación significativa en los sujetos varones ApoE 3/3 entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r2 0,008633, valor de p= 0,5486).

Comparación visual de secuencias (VSC; (Kay, G., Cogscreen: Professional Manual, 1995))

La VSC presenta simultáneamente al respondedor dos cadenas alfanuméricas, una a la derecha y la otra en la otra mitad izquierda de la pantalla. El respondedor selecciona [IGUAL] o [DIFERENTE] para cada par, indicando si los mismos caracteres se presentan en el mismo orden para ambas secuencias. Las cadenas varían en longitud de cuatro a ocho elementos. Para cada par, las cadenas pueden diferir en uno o dos elementos. La mitad de los 20 pares de secuencia presenta la misma secuencia y la mitad presenta una secuencia diferente. Las medidas del funcionamiento incluyen la velocidad (velocidad VSC; VSCRTC) y la precisión (precisión VSC; VSCACC) de las respuestas y el número de problemas completados correctamente por minuto (rendimiento VSC; VSCPUT). La mayoría de los sujetos completan casi todos los problemas, por lo tanto, se considera que el rendimiento es la mejor medida de la eficacia. Las funciones mentales que se abordan con esta prueba incluyen la atención visual, la memoria de trabajo, el procesamiento verbal-secuencial y la velocidad visual-de percepción.

La VSC se administra a los sujetos en las visitas de selección, basal (visita 2) y de tratamiento a los 30 (visita 3), 60 (visita 4), 90 (visita 5) y 104 (visita 6) días.

Rendimiento VSC

En todas las visitas de estudio, hubo una diferencia significativa en los sujetos con 2 años de educación sobre la tarea de rendimiento VSC. Los sujetos con tres años de educación tratados con triglicéridos de cadena media (n = 1) mejoraron un promedio de 3,427 punto en la tarea de rendimiento VSC, mientras que en los sujetos con tres años de educación del grupo de placebo (n = 2) disminuyó un promedio de -0,346 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos con 3 años de educación, valor de p= 0,0234).

Tarea DAT doble (DAT doble)

La segunda tarea DAT es la tarea de comparación visual de secuencias, que se realiza de forma simultánea con la tarea de monitorización visual. Se mide la velocidad de respuesta tanto para la tarea de monitorización (velocidad de indicación de DAT doble; DATDRTC) y la tarea de comparación visual de secuencias (velocidad de comparación de secuencias DAT; DATSCRTC). Se miden la precisión (precisión de la comparación de secuencias DAT; DATSCACC) y el número de elementos completados correctamente por minuto (rendimiento de la comparación de secuencias DAT; DATSCPUT) para la tarea de comparación de secuencias en el estado doble. Las respuestas prematuras dobles de indicador DAT (DATDPRE) representan el número de respuestas centrales prematuras en el estado simultáneo. Cuando las dos tareas se presentan al mismo tiempo, la prueba evalúa la atención dividida, la memoria de trabajo y la velocidad visual-motora y visual-perceptiva. El rendimiento se considera la medida más precisa. El DAT-dual se administra a los sujetos en las visitas de selección, basal (visita 2) y de tratamiento a los 30 (visita 3), 60 (visita 4), 90 (visita 5) y 104 (visita 6) días.

Rendimiento DAT

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en la puntuación del rendimiento DAT en sujetos tratados con triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en los sujetos tratados con triglicéridos de cadena media (n = 79) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en la puntuación del rendimiento DAT (r2 0,025075, valor de p= 0,0042). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=76) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r2 0,003796, valor de p= 0,2787).

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en la puntuación del rendimiento DAT en sujetos varones tratados con triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en los sujetos varones tratados con triglicéridos de cadena media (n = 35) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en la puntuación del rendimiento DAT (r2 0,042436, valor de p= 0,0042). Por el contrario, en el grupo de placebo (n=27) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r2 0,005274, valor de p= 0,4509).

En todas las visitas, hubo una correlación significativa entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en la puntuación del rendimiento DAT en los sujetos ApoE4- tratados con triglicéridos de cadena media. Hubo una correlación significativa en los sujetos ApoE4- tratados con triglicéridos de cadena media (n = 47) entre la edad y el cambio con respecto al valor basal en la puntuación del rendimiento DAT (r2 0,049976, valor de p= 0,0017). Por el

contrario, en el grupo de placebo (n=45) no hubo una correlación significativa en los sujetos entre la edad y el cambio con respecto al valor basal (r^2 0,01203, valor de $p=$ 0,1383).

MTS

Se presenta a los sujetos un tablero de ajedrez (4x4) formado por cuadrados de color púrpura y amarillo. El tablero de ajedrez desaparece y se sustituye por uno idéntico y otro tablero similar. Se pide a los sujetos que identifiquen el tablero idéntico. Se mide la velocidad, la precisión y la eficiencia de la respuesta. Las medidas de funcionamiento incluyen la velocidad (velocidad MTS) y la precisión (precisión MTS; MTSACC) de las respuestas y el número de problemas completados correctamente por minuto (Rendimiento MTS; MTSPUT). La mayoría de los sujetos completan casi todos los problemas, por lo tanto, se considera que el rendimiento es la mejor medida de la eficacia. Las funciones mentales que se abordan con esta prueba incluyen la atención visual, la memoria de trabajo, el procesamiento verbal-secuencial y la velocidad visual-de percepción. La MTS se administra a los sujetos en las visitas de selección, basal (visita 2) y de tratamiento a los 30 (visita 3), 60 (visita 4), 90 (visita 5) y 104 (visita 6) días.

El día 90, hubo una diferencia significativa en los sujetos que se identificaron a sí mismos como "negros" en la tarea de rendimiento MTS. Los sujetos negros tratados con triglicéridos de cadena media (n = 2) mejoraron un promedio de 15,47 puntos en la tarea de rendimiento MTS, mientras que en los sujetos negros del grupo de placebo (n = 4) mejoró solo un promedio de 3,28 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos negros, valor de $p=$ 0,0125).

En todas las visitas de estudio, hubo una diferencia significativa en los sujetos con 3 años de educación sobre la tarea de rendimiento MTS. Los sujetos con tres años de educación tratados con triglicéridos de cadena media (n = 2) mejoraron un promedio de 12,46 puntos en la tarea de rendimiento MTS, mientras que en los sujetos con tres años de educación del grupo de placebo (n = 1) mejoró solo un promedio de 3,9 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos con 3 años de educación, valor de $p=$ 0,0216).

En todas las visitas de estudio, hubo una diferencia significativa en los sujetos con 6 años de educación sobre la tarea de rendimiento MTS. Los sujetos con seis años de educación tratados con triglicéridos de cadena media (n = 22) mejoraron un promedio de 2,99 puntos en la tarea de rendimiento MTS, mientras que en los sujetos con seis años de educación del grupo de placebo (n = 16) mejoró solo un promedio de 0,602 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos con 6 años de educación, valor de $p=$ 0,0313).

En todas las visitas de estudio, hubo una diferencia significativa en los sujetos ApoE4- con 7 años de educación sobre la tarea de rendimiento MTS. Los sujetos ApoE4- con 7 años de educación tratados con triglicéridos de cadena media (n = 5) mejoraron un promedio de 4,879 puntos en la tarea de rendimiento MTS, mientras que en los sujetos con seis años de educación del grupo de placebo (n = 2) disminuyó un promedio de -6,713 puntos (ANOVA usando el tratamiento en los sujetos con 6 años de educación, valor de $p < 0,001$).

Conclusiones. Los presentes ejemplos 3, 4 y 5 divulgan el hallazgo novedoso de que los triglicéridos de cadena media mejoraban las medidas de la memoria, la atención y el tiempo de reacción en una población de ancianos. Esta población estaba libre de cualquier enfermedad de demencia y se clasificó como alteración de la memoria asociada con la edad (AMAE). Se considera que la AMAE se produce durante el transcurso natural del envejecimiento. La media de edad para la población en este estudio fue de 65,0 años de edad. La edad mínima fue de 50 años, la edad máxima fue de 83 años. La presente invención divulga el sorprendente hallazgo de que el tratamiento con 10-20 gramos de triglicéridos de cadena media administrados una vez al día es suficiente para mejorar varias medidas de la función cerebral. La mejora se halló en las tareas de memoria, tales como la tarea del nombre y apellidos (FLN) y la tarea de asociación de la cara con el nombre (NFA). También se descubrió una mejora en las tareas de atención, tales como la tarea de atención doble (DAT) y las medidas del procesamiento visual, tal como la tarea de emparejamiento de muestras (MTS). En conjunto, estos resultados enseñan que la provisión de reservas adicionales de energía al cerebro anciano mejora diversas actividades cognitivas.

Ejemplo 6 Formulación

Boost™ con bebida de fibra nutricional (Mead Johnson Nutritionals) y productos similares, tales como Ensure™ tienen los siguientes aspectos generales e ingredientes. Las cantidades son por recipiente de 8 onzas fluidas, que está previsto que proporcionen el 20-25 % de los requisitos diarios. La adaptación de la siguiente formulación para su uso en sujetos con alteración de la memoria asociada con la edad sería muy beneficiosa.

Calorías, 250 kcal
Calorías de las grasas 70
Proteína, 11 g, Grasas, 8 g
Grasas saturadas, 1,5 g
Hidratos de carbono, 33 g
Fibra de la dieta, 3 g
Azúcares, 16 g
Agua, 200 g

	Vitamina A, 830 UI
	Vitamina D, 100 UI
	Vitamina E, 5 UI
	Vitamina K, 23 mcg
5	Vitamina C, 30 mg
	Ácido fólico, 100 mcg
	Tiamina, 0,37 mcg
	Riboflavina, 0,43 mcg
	Niacina, 5 mcg
10	Vitamina B6, 0,5 mcg
	Vitamina B12, 1,5 mcg
	Biotina, 75 mcg
	Ácido pantoténico, 2,5 mcg
	Calcio, 200 mcg
15	Fósforo, 167 mcg
	Yodo, 25 µg
	Hierro, 3 mcg
	Magnesio, 67 mcg
	Cobre, 0,33 mcg
20	Cinc, 3,3 mcg
	Manganeso, 0,42 mcg
	Cloruro, 330 mcg
	Potasio, 330 mcg
	Sodio, 170 mcg

25 La presente invención describe una nueva formulación en la que la fórmula anterior se complementa con aproximadamente 1 a 80 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 10 a 2000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 5 a 50 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 50 a 1000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 10 a 30 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 100 a 500 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina.

Ejemplo 7 Formulaciones

35 Boost™. High Protein Powder (Mead Johnson Nutritionals) o productos similares son ricos en proteínas, polvos nutricionales bajos en grasas que se pueden mezclar con leche descremada o agua. Aproximadamente 54 g del polvo se mezclan con 8 onzas de fluido (oz fl.) de agua y se dice que proporcionan al menos 25 % de los requisitos diarios recomendados en EE.UU. de la mayoría de las vitaminas y minerales esenciales en 200 calorías. Prácticamente no tiene nada de grasa. Cuando se mezcla con la leche desnatada, la mezcla proporciona aproximadamente 290 calorías y aproximadamente el 33 % de los requisitos diarios recomendados en EE.UU. de la mayoría de las vitaminas y minerales esenciales. La adaptación de la siguiente formulación para su uso en sujetos con alteración de la memoria asociada con la edad sería muy beneficiosa.

La mezcla con agua proporciona lo siguiente:

45	Proteína, 13 g
	Hidratos de carbono, 36 g
	Azúcares, 35 g
	Agua, 240 g
	Vitamina A, 1290 UI
50	Vitamina D, 33 UI
	Vitamina E, 10 UI
	Vitamina C, 20 mcg
	Ácido fólico, 133 mcg
	Tiamina, 0,4 mcg
55	Riboflavina, 0,2 mcg
	Niacina, 6,8 mcg
	Vitamina B6, 0,55 mcg
	Vitamina B12, 1 mcg
	Biotina, 93 mcg
60	Ácido pantoténico, 2,7 mcg
	Calcio, 290 mcg
	Fósforo, 250 mcg
	Yodo, 40 mcg
	Hierro, 6 mcg
65	Magnesio, 105 mcg
	Cobre, 0,7 mcg

Cinc, 4 mcg
 Manganese, 1 mcg
 Cloruro, 220 mcg
 Potasio, 560 mcg
 Sodio, 189 mcg

La presente invención describe una nueva formulación en la que la fórmula anterior se complementa con aproximadamente 1 a 80 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 10 a 2000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 5 a 50 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 50 a 1000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 10 a 30 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 100 a 500 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina.

Ejemplo 8 Formulaciones

Pudín Boost TM (Mead Johnson) o productos similares se etiquetan para el uso previsto en pacientes geriátricos, pacientes con cáncer desnutridos y personas que deseen controlar el peso. La formulación actual proporciona 240 calorías en 5 onzas, niveles bajos de sodio y colesterol, y 15-20 % de los requisitos de cantidad diaria recomendada en EE.UU. para la mayoría de las vitaminas y minerales. La adaptación de la siguiente formulación para su uso en sujetos con alteración de la memoria asociada con la edad sería muy beneficiosa.

Proteína, 7 g
 Grasas, 9 g
 Grasas saturadas, 1,5 g
 Azúcares, 27 g
 Agua, 92 g
 Vitamina A, 750 UI
 Vitamina D, 60 UI
 Vitamina E, 4,5 UI
 Vitamina C, 9 mcg
 Ácido fólico, 60 mcg
 Tiamina, 0,23 mcg
 Riboflavina, 0,26 mcg
 Niacina, 3 mcg
 Vitamina B6, 300 mcg
 Vitamina B12, 0,9 mcg
 Biotina, 45 mcg
 Ácido pantoténico, 1,5 mcg
 Calcio, 220 mcg
 Fósforo, 220 mcg
 Yodo, 23 mcg
 Hierro, 2,7 mcg
 Magnesio, 60 mcg
 Cobre, 0,3 mcg
 Cinc, 2,3 mcg
 Cloruro, 200 mcg
 Potasio, 320 mcg
 Sodio, 120 mcg

La presente invención describe una nueva formulación en la que la fórmula anterior se complementa con aproximadamente 1 a 80 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 10 a 2000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 5 a 50 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 50 a 1000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 10 a 30 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 100 a 500 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina.

Ejemplo 9 Formulaciones

Se han desarrollado barras nutritivas para diversas dietas y niveles de actividad (por ejemplo, Luna.TM., de Clif Bar, Inc., Berkeley, Calif.) pero no tienen efectos sobre el funcionamiento cognitivo. Un ejemplo de dicha barra nutritiva se muestra a continuación. Los porcentajes son la porción de los requisitos diarios mínimos. La adaptación de la siguiente formulación para su uso en sujetos con alteración de la memoria asociada con la edad sería muy beneficiosa.

Grasa total, 4 g
 Grasas saturadas, 3 g
 Sodio, 50 mcg
 Potasio, 90 mcg

	Hidratos de carbono totales, 26 g
	Fibra de la dieta, 1 g
	Azúcares, 15 g
	Otros hidratos de carbono, 10 g
5	Proteína, 10 g
	Vitamina A, % 25
	Vitamina C, % 100
	Calcio, % 35
	Hierro, % 35
10	Vitamina K, % 100
	Tiamina, % 100
	Riboflavina, % 100
	Niacina, % 100
	Vitamina B6, % 100
15	Ácido fólico, % 100
	Vitamina B12, % 100
	Biotina, % 100
	Ácido pantoténico, %
	100 Fósforo, % 35
20	Yodo, % 35
	Cinc, % 35
	Selenio, % 35
	Cobre, % 35
	Manganeso, % 35
25	Cromo, % 35
	Molibdeno, % 35

La presente invención describe una nueva formulación en la que la fórmula anterior se complementa con aproximadamente 1 a 80 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 10 a 2000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 5 a 50 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 50 a 1000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 10 a 30 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 100 a 500 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina.

Ejemplo 10 Formulaciones

Una formulación de gelatina saborizada (por ejemplo, Jell-O TM) proporciona 130 calorías en 227 g. La adaptación de la siguiente formulación para su uso en ancianos activos sería altamente beneficiosa. Los porcentajes son la porción de los requisitos diarios mínimos.

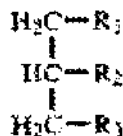
40	Proteína, 2 g
	Grasas, 0 g
	Grasas saturadas, 0 g
	Azúcares, 31 g
	Vitamina A, % 6
45	Vitamina C, % 4
	Calcio, % 0
	Hierro, % 2
	Sodio, 75 mcg

50 Los sabores de la gelatina pueden incluir: albaricoque, arándano azul, guinda, cereza, arándano rojo, arándano frambuesa, arándano fresa, uva, limón, lima, mandarina naranja, mango, frutos mixtos, naranja, melocotón, melocotón fruta de la pasión, piña, frambuesa, fresa, plátano y fresa, fresa y kiwi, sandía, bayas silvestres y fresas silvestres, entre otros.

55 La presente invención describe una nueva formulación en la que la fórmula anterior se complementa con aproximadamente 1 a 80 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 10 a 2000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 5 a 50 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 50 a 1000 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina. O, más preferentemente, de 10 a 30 gramos de triglicéridos de cadena media y de aproximadamente 100 a 500 mg de L-carnitina o acetil-L-carnitina.

60 Los siguientes párrafos numerados (par.) contienen declaraciones de combinaciones amplias de las características técnicas de la invención divulgadas en el presente documento: -

65 1. Una bebida nutritiva para consumo oral, que comprende: una dosis unitaria suficiente para a) aumentar los niveles en sangre de D- β-hidroxibutirato a de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mM o b) elevar los niveles de excreción urinaria de D-β-hidroxibutirato a aproximadamente 5 mg/dl hasta aproximadamente 160



2. La composición del párrafo 1, en la que más de aproximadamente el 95 % de las cadenas de carbono R₁, R₂ y R₃ tienen 8 carbonos de longitud.

3. La composición del párrafo 2, en la que las cadenas de carbono R₁, R₂ y R₃ son cadenas de 6 carbonos o de 10 carbonos.

4. La composición del párrafo 1, en la que aproximadamente el 50 % de las cadenas de carbono R_1 , R_2 y R_3 tienen 8 carbonos de longitud y aproximadamente el 50 % de las cadenas de carbono R_1 , R_2 y R_3 tienen 10 carbonos de longitud.

5. La composición del párrafo 1, que es una composición alimentaria, que además comprende, en peso seco, aproximadamente 5-50 % de proteína, aproximadamente 5-40 % de grasas, aproximadamente 5-40 % de hidratos de carbono y que tiene un contenido de humedad de aproximadamente 5-20 %.

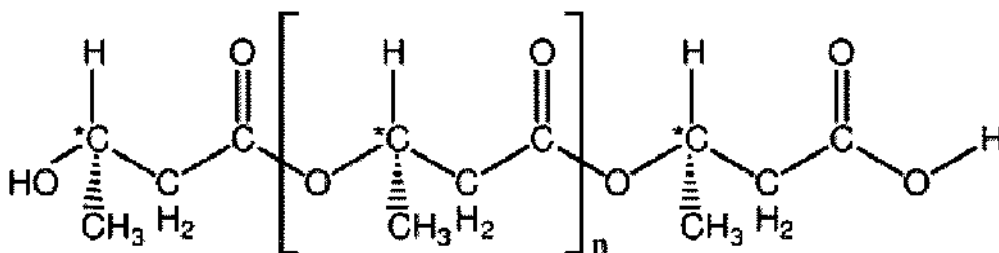
6. La composición del párrafo 1, que comprende al menos aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 % de MCT en peso seco.

7. Un método de tratamiento para la alteración de la memoria asociada con la edad (AMAE), que comprende la administración que comprende las etapas de: identificar un mamífero que tiene AMAE o está en riesgo de sufrirlo; y administrar al mamífero una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de la pérdida de función cognitiva causada por la reducción del metabolismo neuronal en la AMAE.

8. El método del párrafo 7, en el que el compuesto capaz de aumentar las concentraciones de cuerpos cetónicos comprende un precursor metabólico de un cuerpo cetónico.

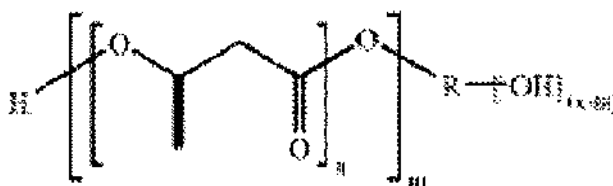
9. El método del párrafo 8, en el que el precursor metabólico de un cuerpo cetónico se selecciona de entre el grupo que consiste en:

(a) poliésteres de cuerpos cetónicos de la fórmula



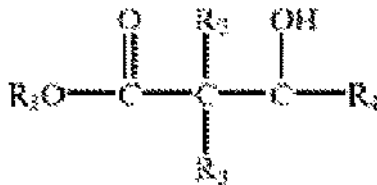
en la que n son números enteros de 0 a 1.000;

(b) ésteres de alcoholes polihídricos de la fórmula



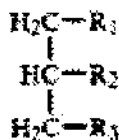
en la que R es un residuo de alcohol polihídrico; n, m y x representan números enteros; y m es menor o igual a x;

(c) 3-hidroxiácidos de la fórmula:



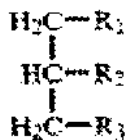
en la que, R₁ se selecciona de entre hidrógeno, metilo, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, tiol, disulfuro, éter, tioléter, amina, amida, halógeno. R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo; y

(d) ésteres de glicerol de la fórmula



en la que dos o tres de los grupos R₁, R₂ y R₃, independientemente uno de otro, son uno o más de los grupos acetoacetato, alfa-cetopropionato, beta-hidroxibutirato y alfa-hidroxipropionato, y cuando solo dos de la grupos R₁, R₂ y R₃ son cualquiera de dichos grupos, el tercero de ellos es un grupo hidroxilo o un residuo de un ácido graso saturado o insaturado que contiene de 2 a 24 átomos de carbono.

10. El método del párrafo 7, en el que el compuesto capaz de aumentar las concentraciones de cuerpos cetónicos comprende triglicéridos de cadena media (MCT) de la fórmula:



en la que R₁, R₂ y R₃ esterificados a la cadena principal del glicerol son, cada uno independientemente, ácidos grasos que tienen cadenas de carbono de 5-12 átomos de carbono.

11. El método del párrafo 10, en el que más del 95 % de las cadenas de carbono R₁, R₂ y R₃ tienen 8 carbonos de longitud.

12. El método del párrafo 11, en el que las cadenas de carbono R₁, R₂ y R₃ restantes son cadenas de 6 carbonos o de 10 carbonos.

13. El método del párrafo 10, en la que aproximadamente el 50 % de las cadenas de carbono R₁, R₂ y R₃ tienen 8 carbonos de longitud y aproximadamente el 50 % de las cadenas de carbono R₁, R₂ y R₃ tienen 10 carbonos de longitud.

14. El método del párrafo 7, en el que la composición comprende además glucosa.

15. El método del párrafo 7, en el que el compuesto capaz de aumentar las concentraciones de los cuerpos cetónicos se administra en una cantidad eficaz para inducir hipercetonemia.

16. El método del párrafo 15, en el que la hipercetonemia da como resultado cuerpos cetónicos que se usan como energía en el cerebro.

17. El método del párrafo 7, en el que la composición aumenta la concentración en circulación de al menos un tipo de cuerpo cetónico en el mamífero.

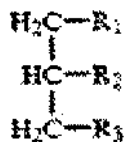
18. El método del párrafo 17, en el que la cantidad de β-hidroxibutirato aumenta en la sangre del mamífero.

19. El método del párrafo 18, en el que la cantidad de β -hidroxibutirato aumenta hasta entre aproximadamente 0,1 milimolar a aproximadamente 10 milimolar aproximadamente dos horas después de la administración.
- 5 20. El método del párrafo 18, en el que la cantidad de β -hidroxibutirato aumenta hasta entre aproximadamente 0,15 milimolar a 0,3 milimolar aproximadamente dos horas después de la administración.
21. El método del párrafo 18, en el que el nivel de excreción urinaria de β -hidroxibutirato es de aproximadamente 5 a aproximadamente 160 mg/dl.
- 10 22. El método del párrafo 7, en el que la composición se administra a una dosis de aproximadamente 0,05 g/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día.
23. El método del párrafo 7, en el que la composición se administra a una dosis de aproximadamente 0,1 g/kg/día a aproximadamente 2 g/kg/día.
- 15 24. El método del párrafo 7, en el que la composición es una bebida lista para beber, una formulación de bebida en polvo, suplemento nutricional o dietético seleccionado del grupo que consiste en cápsula de gelatina o comprimido, suspensión, solución parenteral o un producto alimentario formulado para consumo humano.
- 20 25. El método del párrafo 7, en el que el mamífero es un ser humano.
26. El método del párrafo 7, en el que la etapa de administración es regular, que comprende al menos una vez al día.
- 25 27. El método del párrafo 26, en el que la composición se administra como parte de un régimen de tratamiento diario durante al menos aproximadamente una semana.
28. El método del párrafo 26, en el que la composición se administra como parte de un régimen de tratamiento diario durante al menos aproximadamente tres meses.
- 30 29. El método del párrafo 7, que comprende la etapa adicional de determinar el estado ApoE del mamífero.
30. El método del párrafo 29, que comprende la etapa adicional de seleccionar un mamífero para tratamiento si el mamífero es ApoE4(-).
- 35 31. El método del párrafo 7, en el que la eficacia para el tratamiento o la prevención de la pérdida de función cognitiva causada por una reducción del metabolismo neuronal en la AMAE se determina mediante los resultados de al menos una prueba neuropsicológica.
- 40 32. El método del párrafo 31, en el que la prueba neuropsicológica se selecciona del grupo que consiste en la Impresión clínica global del cambio (CGIC), la prueba de aprendizaje verbal auditiva de Rey (RAVLT), la prueba de asociación de nombres-apellidos (FLN), la prueba de marcación en teléfono (TDT), la escala de autopuntuación clínica de evaluación de la memoria (MACS), la codificación de símbolos-dígitos (SDC), tarea de memoria diferida SDC (DRT), la prueba de la atención dividida (DAT), la comparación visual de secuencias (VSC), la tarea doble DAT (DAT Dual) y la escala de depresión geriátrica (GDS).
- 45 33. Un método para el tratamiento de la alteración de la memoria asociada con la edad (AMAE), que comprende las etapas de:
 - 50 (a) identificar una población de mamíferos en envejecimiento sanos que tienen AMAE;
 - (b) dividir la población en al menos un grupo de control y uno o más grupos de prueba;
 - (c) formular al menos un sistema de administración para administrar una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para elevar al menos un tipo de cuerpo de cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual; en el que, sobre una base regular extendida, cada grupo de prueba recibe una formulación que administra una composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de los cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para elevar al menos un tipo de cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual y el grupo de control no recibe ninguna composición que comprende al menos un compuesto capaz de elevar las concentraciones de cuerpos cetónicos en una cantidad eficaz para elevar al menos un tipo de cuerpo cetónico en la sangre de un mamífero individual;
 - 55 60 (d) comparar al menos uno de los resultados de pruebas neuropsicológicas en los grupos de control y de prueba;
 - 65

(e) determinar cuál de los sistemas de administración para administrar la composición que comprende MCT fue eficaz en la mejora de los resultados de al menos una prueba neuropsicológica; y

5 (F) administrar un sistema de administración basado en un tratamiento determinado en la etapa (e) a una población de mamíferos en envejecimiento, tratando de este modo la AMAE.

34. El método del párrafo 32, en el que la composición que comprende al menos un compuesto capaz de aumentar las concentraciones de cuerpos cetónicos comprende MCT, en la que los MCT son de la fórmula:



10 en la que R_1 , R_2 y R_3 esterificados a la cadena principal del glicerol son, cada uno independientemente, ácidos grasos que tienen 5-12 átomos de carbono.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en el tratamiento de la alteración de la memoria asociada a la edad (AMAE) en un mamífero, comprendiendo la composición:

acetoacetato;
D-β-hidroxibutirato;
un éster de acetoacetato, un resto de 1,3-butano diol o D-β-hidroxibutirato con alcohol trihídrico, polohídrico, monohídrico o dihídrico;
un 3-hidroxiácido seleccionado de ácido hidroxibutírico, ácido 3-hidroxiivalérico, ácido 3-hidroxihexanoico o ácido 3-hidroxiheptanoico o un éster de los mismos; o
un éster de glicerol;

en donde la composición es capaz de elevar directamente las concentraciones de los cuerpos cetónicos en el cuerpo del paciente.

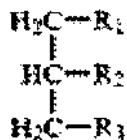
2. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende acetoacetilglicerol.

3. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende acetoacetil-1,3-butanodiol.

4. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende acetoacetil-1,3-butanodiol o acetoacetil-D-β-hidroxibutirato.

5. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende un éster de acetoacetato de D-β-hidroxibutirato.

6. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el éster de glicerol tiene la fórmula:



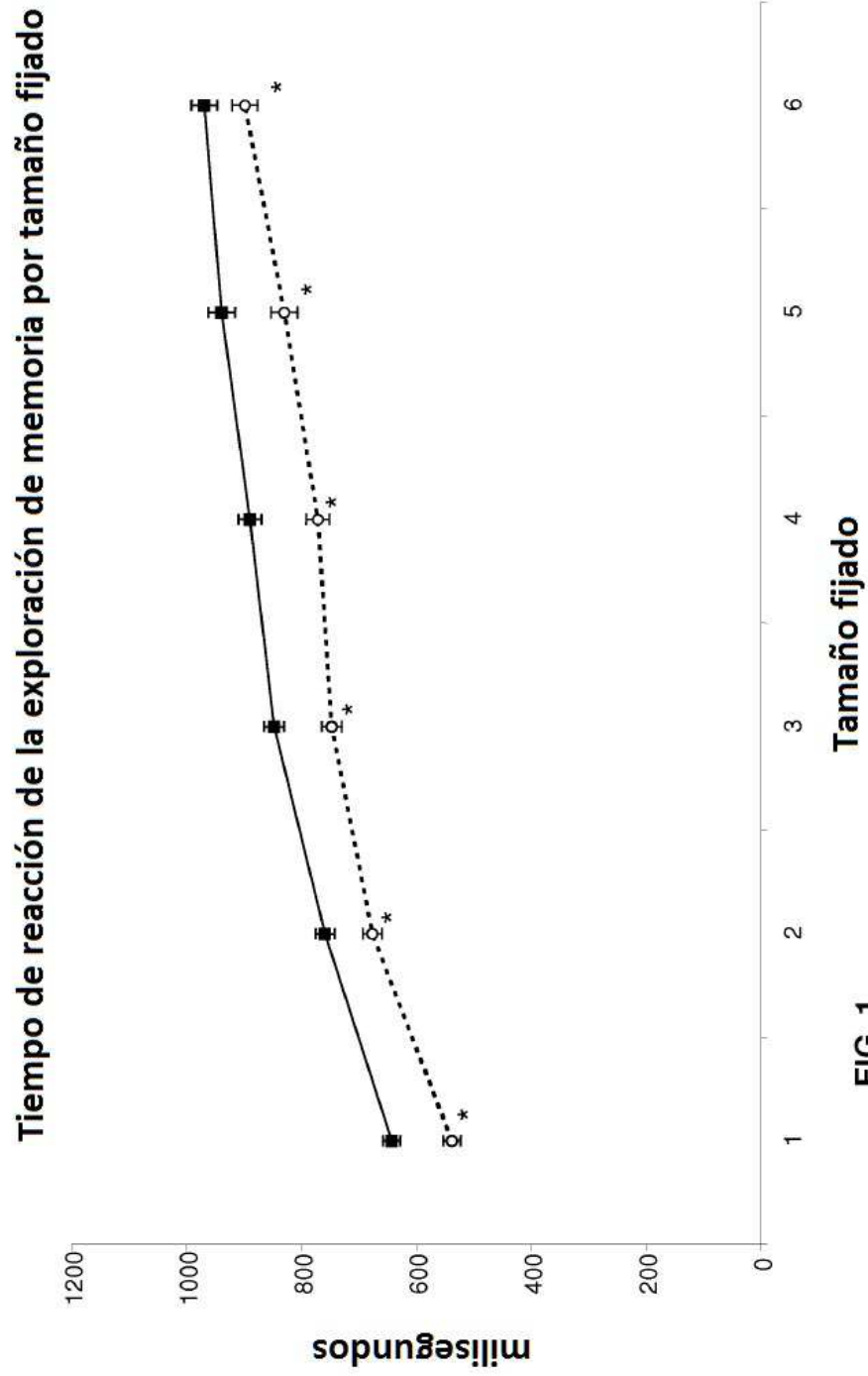
en la que dos o tres de los grupos R₁, R₂ y R₃, independientemente uno de otro son uno o más de los grupos acetoacetato, alfa-cetopropionato, beta-hidroxibutirato y alfa-hidroxipropionato, y cuando solo dos de los grupos R₁, R₂ y R₃ son cualquiera de dichos grupos, el tercero de ellos es un grupo hidroxilo o un resto de un ácido graso saturado o insaturado que contiene de 2 a 24 átomos de carbono.

7. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con la reivindicación 6, en la que aproximadamente el 50 % de las cadenas de carbono R₁, R₂ y R₃ tienen 8 carbonos de longitud y aproximadamente el 50 % de las cadenas de carbono R₁, R₂ y R₃ tienen 10 carbonos de longitud.

8. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en donde la composición comprende además glucosa.

9. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la cantidad D-β-hidroxibutirato está aumentada en la sangre del mamífero.

10. La composición para su uso en el tratamiento de la AMAE de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde la dosis del éster de glicerol es de aproximadamente 0,05 g/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día.



Tiempo de reacción de la exploración de memoria por tamaño fijado

