(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 701 324**

(51) Int. CI.:

A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A23L 33/105 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2014 PCT/EP2014/060642**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.11.2014 WO14187946**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2014 E 14726348 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3003293**

(54) Título: **Tratamiento o prevención de trastornos de autismo, mediante la utilización de mentol, linalool y/o icilina**

(30) Prioridad:

24.05.2013 US 201361827229 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2019

(73) Titular/es:

NESTEC S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH

(72) Inventor/es:

CAMACHO, SUSANA;
MICHLIG GONZALEZ, STÉPHANIE;
LE COUTRE, JOHANNES;
MARKRAM, HENRY y
PEZZOLI, MAURIZIO

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Tratamiento o prevención de trastornos de autismo, mediante la utilización de mentol, linalool y / o icilina

ANTECEDENTES

La presente revelación, se refiere, de una forma general, a composiciones para el tratamiento o la prevención de trastornos de autismo. De una forma más específica, la presente revelación, se refiere a composiciones las cuales comprenden por lo menos uno, de entre mentol, linalool o icilina.

Los trastornos de autismo, son síndromes neuroconducturales graves, los cuales se entienden como siendo trastornos heredados, si bien, no obstante, se cree que los factores medioambientales, contribuyen en por lo menos algunos trastornos de autismo. Los trastornos de autismo, provocan, de una forma típica, defectos mayores en la precepción, la cognición, las funciones ejecutivas y el control motor. Si bien estos efectos difieren entre los tipos de autismo, las anormalidades en el lenguaje y las habilidades o capacidades sociales, son generalizadas, a través de los distintos tipos de trastornos de autismo.

Los mecanismos subyacentes de los trastornos de autismo, no se comprenden muy bien, pero, ha ganado terreno la hipótesis el hecho consistente en que, el autismo, perturba el sistema neural, provocando un equilibrio anormal del factor de relación de la excitación con respecto a la inhibición, posiblemente asociado con una actividad neuronal crónicamente elevada, sin muerte celular. Así, por ejemplo, el síndrome del X frágil (síndrome de Martin – Bell), es un tipo de trastorno de autismo, el cual se genera a partir de mutaciones en una región no traducida del gen FMRI, en el cromosoma X. Este gen, codifica a una proteína, la cual se requiere para el desarrollo neural normal y, las mutaciones, evitan la expresión de esta proteína.

Debido a los mecanismos glutaminérgicos excesivos los cuales se encuentran involucrados en el autismo, se han propuesto los antagonistas del glutamato, como tratamientos para el autismo, y se han observado varios progresos positivos. Estos antagonistas, inhiben la unión del glutamato a los receptores de NMDA, de tal forma que pueda evitarse la acumulación de Ca^{2+} y, así, de este modo, la excitosidad. Sin embargo, no obstante, el uso de antagonistas del glutamato, presente un enorme obstáculo, debido el hecho de que, el tratamiento, interfiere con la acción normal del glutamato, bajo unas condiciones estándar. Se ha explorado un gran número de antagonistas del glutamato, como opciones, en los trastornos del sistema nervioso central (CNS – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a central nerveus system] -), pero, sea encontrado que, muchos de ellos, carecen de eficacia, o bien, tienen unos efectos secundarios intolerables.

Existe por lo tanto una clara y persistente necesidad, en cuanto al hecho de prevenir y tratar los trastornos de autismo, tal como, por ejemplo, el síndrome del X frágil.

J. L. OLMOS-SERRANO ET AL: en "Defective GABAergic Neurotransmission and Pharmacological Rescue of Neuronal Hyperexcitability in the Amygdala in a Mouse Model of Fragile X Syndrome", – La neurotransmisión GABlérgica defectuosa y el rescate farmacológico de la hiperexcitabilidad neuronal en la amígdala en modelo del ratón, del síndrome del X-frágil -, JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 30, nº. 29, 21 de julio del 010 (2010 – 07 - 21), pág. 9929 - 9938, da a conocer el uso de un agonista de GABA, gaboxadol, en un modelo de trastorno autístico (síndrome del X frágil).

RESUMEN

Los presentes inventores, han descubierto, de una forma sorprendente e inesperada, el hecho de que, diversos compuestos activos de las especias, pueden reducir la actividad neuronal en el neocórtex y la amígdala. Estos compuestos, son los consistentes en el Mentol y el Linalool, los cuales son agonistas de canales de receptores de potencial transitorio M8 (TRPM8 – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a transient receptor potential M8agonist transient receptor potential M8] -). Los presentes inventores, han descubierto el mismo efecto con Icilina, un superagonista sintético del canal iónico TRPM8, a pesar de que, no obstante, la estructura de la Icilina, no se encuentra relacionada con el Mentol.

De una forma correspondientemente en concordancia, en una forma general de presentación de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno de autismo. El procedimiento, comprende la administración, a un individuo el cual tenga un trastorno de autismo, de compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el Mentol, el Linalool, la Icilina, y en combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación, la cual se encuentra relacionada, el trastorno de autismo, se selecciona de entre el grupo consistente en el autismo clásico, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo de la niñez, el síndrome de Rett, los trastornos generalizados, no especificados de otro modo ("PDD-NOS" – [de sus siglas, en idioma inglés, correspondientes a pervasive developmental disorders-not otherwise specified] -), el síndrome del X frágil, y combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación relacionada, la composición, se selecciona de entre el grupo consistente en un medicamento, en un producto alimenticio, y en un suplemento a un producto alimenticio.

En una forma de presentación relacionada, la composición, se suministra periódicamente, durante un transcurso de tiempo de por lo menos un año.

En otra forma de presentación relacionada, se proporciona una composición para su uso en un procedimiento para prevenir un trastorno del autismo. El procedimiento, comprende la administración, a un individuo el cual se encuentre en necesidad de ello, de una composición la cual comprende un compuesto terapéuticamente efectivo, seleccionado de entre el grupo consistente en el mentol, el linalool, la icilina, y combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación relacionada, el trastorno de autismo, se selecciona de entre el grupo consistente en el autismo clásico, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo de la niñez, el síndrome de Rett, los trastornos generalizados, no especificados de otro modo "PDD-NOS", el síndrome del X frágil, y combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación relacionada, el individuo, es un niño lactante.

En una forma de presentación relacionada, el individuo, es un niño pequeño.

En una forma de presentación relacionada, el individuo, la composición, se administra periódica, durante un transcurso de tiempo de por lo menos un año. La composición, puede administrarse diariamente.

En otra forma de presentación relacionada, se proporciona una composición para tratar o prevenir un trastorno de autismo. La composición, comprende una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el mentol, el linalool, la icilina, y combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación relacionada, la composición, es un medicamento.

En una forma de presentación relacionada, la composición, es un producto alimenticio. El producto alimenticio, puede comprender un producto seleccionado de entre el grupo consistente en la proteína, el hidrato de carbono, grasa, y combinaciones de entre éstos.

En una forma de presentación relacionada, la composición, es un suplemento a un producto alimenticio.

Una ventaja de la presente revelación, es la de prevenir o tratar un trastorno de autismo, de una forma más efectiva y / o más segura que los antagonistas del glutamato.

Otra ventaja de la presente revelación, es la de prevenir o tratar un trastorno de autismo, sin interferir con la acción normal del glutamato, en unas condiciones estándar.

Todavía otra ventaja de la presente revelación, es la de prevenir o tratar un trastorno de autismo, con compuestos los cuales pueden utilizarse de una forma fácil y segura, en productos alimenticios.

Aún otra ventaja de la presente revelación, es la de prevenir o tratar un trastorno de autismo, mediante la objetivación de la fase presináptica de activación neuronal.

Una ventaja adicional de la presente revelación, es la de prevenir o tratar un trastorno de autismo, mediante la objetivación de la fase presináptica de activación neuronal, al mismo tiempo que se reduce la posibilidad de excitotoxidad.

Otra ventaja de la presente revelación, es la de prevenir o tratar un trastorno de autismo, mediante compuestos de origen natural, los cuales pueden encontrarse en especias.

Todavía otra ventaja de la presente revelación, es la de prevenir o tratar un trastorno de autismo, con efectos secundarios tolerables o sin efectos secundarios.

Aún otra ventaja de la presente revelación, es la de prevenir o tratar el síndrome del X frágil.

Se describen, aquí, rasgos distintivos o características y ventajas, y éstas resultarán evidentes, a raíz de la descripción detallada y de las figuras, las cuales se facilitan a continuación.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LAS FIGURAS.

La figura 1, muestra las estructuras químicas de compuestos que se pueden utilizar en formas de presentación de la composición en concordancia con la presente revelación.

La figura 2, muestra gráficos de registros de corriente, de células enteras, en una neurona glutamatérgica de la amígdala lateral (en una porción rebanada del cerebro del ratón), en ausencia (control) y en ausencia de ligandos de TRPM8 Linalool, Icilina y Mentol.

La figura 3, muestra un gráfico de registros de corriente, de células enteras, en una neurona glutamatérgica de la amígdala lateral (en una porción rebanada del cerebro del ratón), con una concentración incrementante de gabazina bloqueante de GABA A), aplicada extracelularmente, durante los registros de 5 minutos cada uno (tiempo de lavado – [“washout”] - de 10 minutos).

La figura 4, muestra un gráfico de registros de corriente, de células enteras, en una neurona glutamatérgica de la amígdala lateral (en una porción rebanada del cerebro del ratón), la cual muestra un detalle realzado de una ráfaga (estallido).

La figura 5, muestra un gráfico de registros de corriente, de células enteras, en una neurona glutamatérgica de la amígdala lateral (en una porción rebanada del cerebro del ratón), con una concentración incrementante de gabazina bloqueante de GABA A), aplicada extracelularmente, durante registros de 5 minutos cada uno (tiempo de lavado de 10 minutos) mientras que, se aplicaron así mismo, también, extracelularmente, 10 minutos previos a la exposición, y durante la exposición de diferentes concentraciones de gabazina, 250 µM de mentol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Todos los porcentajes los cuales se expresan aquí, se refieren a peso del peso total de la composición, a menos de que se exprese de otro modo. Cuando se hace referencia al valor pH, los valores, corresponden a un valor pH, medido a una temperatura de 25°X, con un equipo estándar. Tal y como se utiliza en esta revelación, y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “ una”, “el” y “la”, incluye a las referencias en plural, a menos de que, el contexto, dicte de otro modo. Tal y como se utiliza, el término “aproximadamente”, se entenderá como refiriéndose a valores, dentro de un rango de cifras. De una forma adicional, la totalidad de los rangos numéricos expresados aquí, se entenderán como incluyendo a todos los números enteros, completos o fracciones, los cuales se encuentran dentro del rango. La composición alimenticia la cual se revela aquí, puede carecer de cualquier elemento el cual no se revele de una forma específica, aquí. Así, de este modo, el término “comprende”, incluye a los términos “consiste esencialmente en”, y “consistiendo en”.

Tal y como ser revela aquí, “trastorno de autismo”, incluye al autismo clásico, al síndrome de Asperger, al trastorno desintegrativo de la niñez, al síndrome de Rett, a los trastornos generalizados, no especificados de otro modo ("PDD-NOS") y al síndrome del X frágil.

“Prevención”, incluye la reducción del riesgo y / o la gravedad de un trastorno de autismo. Los términos “tratamiento”, “tratar”, y “aliviar”, incluyen a ambos, el tratamiento profiláctico o el tratamiento preventivo (el cual previene y / o enlentece el desarrollo de una condición o trastorno patológicos), y el tratamiento curativo, terapéutico, o modificante de la enfermedad, incluyendo medidas terapéuticas que curan, enlentecen, disminuyen los síntomas del desarrollo y / o progresión de una condición o trastorno patológicos; y el tratamiento de los pacientes los cuales se encuentran en riesgo de contraer unan enfermedad, o que se sospecha que han contraído una enfermedad, así como paciente los cuales se encuentran enfermoso o que se han diagnosticados como sufriendo de una enfermedad o condición médica. El término, no implica necesariamente el hecho de que, un sujeto, se trate hasta su rotal recuperación. Los términos “tratamiento” y “tratar”, se refieren así mismo, también, al mantenimiento y / o fomento o estimulación de la salud, en un individuo el cual no esté sufriendo de una enfermedad, pero que pueda ser susceptible al desarrollo de una condición poco sana o enfermiza. Los términos “tratamiento”, “tratar”, y “aliviar”, pretenden también incluir, así mismo, la potenciación o, de otro modo, la mejora de una o de más medidas profilácticas o terapéuticas. Los términos “tratamiento”, “tratar” y “aliviar”; intentan también incluir, así mismo, el control o tratamiento dietético de una enfermedad o de una condición, o el control o tratamiento dietético, para la profilaxis o prevención de una enfermedad o condición. Un tratamiento, puede encontrarse relacionado con un paciente o con un doctor.

Tal y como se utiliza aquí, una “cantidad terapéuticamente efectiva”; es una cantidad la cual previene una deficiencia, trata una enfermedad o condición médica, en un individuo, o de una forma más general, reduce los síntomas, gestiona la progresión de la enfermedad, o proporciona un beneficio fisiológico o médico, al individuo.

“Animal”, incluye a los mamíferos, los cuales incluyen a los roedores, a los mamíferos acuáticos, a los animales domésticos o de compañía, tales como los consistentes en los perros y los gatos, a los animales de granja, tales como los consistentes en las ovejas, en los cerdos, en las reses y caballos, y en los humanos. Allí en donde se utilizan los términos “animal”, “mamífero”, o el plural de éstos, estos términos, pueden aplicarse, así mismo, también, a cualquier animal, el cual sea capaz del efecto exhibido, o que se pretende exhibir, mediante el contexto del fragmento. Tal y como éste se utiliza aquí, el término “paciente”, se entenderá como incluyendo a un animal, de una forma especial, a un mamífero y, de una forma más especial, a un humano, el cual esté recibiendo o pretenda recibir tratamiento, tal y como tratamiento se define aquí. De una forma correspondientemente en concordancia, los términos “individuo” y “paciente”, se refieren a cualquier animal, mamífero o humano, el cual este sufriendo de una

condición médica, o que se encuentre en riesgo de sufrir de dicha condición médica, que pueda beneficiarse de dicho tratamiento.

Tal y como se utiliza aquí, “lactante”, significa un niño de hasta una edad de 12 meses. La expresión “niño pequeño”, significa un niño con una edad comprendida entre un año y tres años de edad, a al cual se le denomina, así mismo, también, como un “nene”.

“Producto alimenticio” o “composición alimenticia”, tal y como éstas expresiones se utilizan aquí, se entenderán como incluyendo cualquier número de ingredientes adicionales opcionales, incluyendo a los aditivos alimenticios convencionales, tales como, por ejemplo, una o más proteínas, hidratos de carbono, grasas, acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del valor pH, agentes quelantes, colorantes, emulsionantes o emulgentes, excipientes, agentes saborizantes o aromatizantes, minerales, agentes osmóticos, un portador o soporte farmacéuticamente aceptable, estabilizantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, y / o vitaminas. Los ingredientes opcionales, pueden añadirse en cualquier cantidad la cual sea apropiada.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, arriba, los presentes inventores, han encontrado, de una forma sorprendente e inesperada, el hecho de que, diversos compuestos activos procedentes de las especias, pueden reducir la actividad neuronal en el neocórtex y la amígdala. Estos componentes, son el Mentol y el Linalool, los cuales son agonistas de canales de receptores de potencial transitorio M8 (TRPM8). Los presentes inventores, han descubierto el mismo efecto, con la Icilina, un superagonista sintético del canal iónico TRPM8, a pesar de que, no obstante, la estructura de la Icilina, no se encuentra relacionada con el Mentol: sin embargo, no obstante, la Icilina, produce una sensación extrema del frío, tanto en los humanos como en los animales. Estos compuestos naturales, reduce la excitabilidad, mediante 1) el incremento del umbral o límite para desencadenar una acción potencial y, como consecuencia de ello, el incremento de la cantidad de corriente requerida para desencadenar una acción potencial en el neocórtex; y 2) la absorción de acciones potenciales a unos niveles más altos de estimulación, de la forma lo más probable, relacionada con el bloqueo dependiente del uso de los canales de Na^+, en el neocórtex la amígdala lateral. Estos compuestos activos, cambian los modelos patrón del disparo, de una forma especial, a unos altos niveles de estimulación, en donde acontece una reducción progresiva y espectacular de la amplitud de la acción potencial (APs), hasta la completa absorción de la APs.

Sin pretender ligarlo a ninguna teoría, los inventores, creen que, el mecanismo el cual subyace en los compuestos activos seleccionados, procedentes de las especias, a saber, el Mentol, el Linalool y la Icilina, resuelve los problemas principales, en comparación con los antagonistas del glutamato: 1) el Mentol, el Linalool y la Icilina, objetivizan, como diana, un fase presináptica de la APs, haciendo disminuir la actividad y disminuyendo la liberación del glutamato, lo cual reduce, de una forma espectacular, la posibilidad de alcanzar niveles de excitotoxicidad; y 2) el Mentol, el linalool y la Icilina, actúan de una forma más fuerte, la actividad en el contexto de una alta estimulación. Como contraste a los antagonistas del glutamato, los cuales, de una forma típica, reducen la unión del glutamato a los receptores de NMDA, el Mentol, el Linalool y la Icilina, reducen la activad neuronal de la fase presináptica objetivizada como diana del disparo, para reducir las posibilidades de la excitotoxicidad, en una etapa anterior.

De una forma correspondientemente en concordancia, la composición proporcionada por la presente revelación, comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos uno, de entre el Mentol, el Linalool y la Icilina. Así, por ejemplo, la composición la cual comprende por lo menos uno, de entre el Mentol, el Linalool y la Icilina, puede administrarse a un individuo el cual tenga un trastorno de autismo, para tratar el trastorno de autismo. El trastorno de autismo, se selecciona de entre el grupo consistente en el autismo clásico, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo de la niñez, el síndrome de Rett, los trastornos generalizados, no especificados de otro modo ("PDD-NOS"), el síndrome del X frágil, y combinaciones de entre éstos. En una forma de presentación, el individuo, es un lactante, o un niño pequeño.

La composición la cual comprende por lo menos uno de entre el Mentol, el Linalool, o la Icilina, puede ser un medicamento, un producto alimenticio, o un suplemento a un producto alimenticio. El suplemento, puede ser por ejemplo, en forma de tabletas, de cápsulas, de pastillas, o de un líquido. El suplemento, puede contener, de una forma adicional, hidrocoloides protectores (tales como los consistentes en las gomas, en las proteínas, o en los almidones modificados), ligantes, agentes de formación de películas, agentes / materiales de encapsulación, materiales de pared / envoltura, compuestos matriz, recubrimientos, emulsionantes o emulgentes, agentes activos de superficie (tensioactivos), agentes solubilizantes (tales como los consistentes en los aceites, las grasas, las ceras, las lecitinas, o por el estilo), absorbentes, portadores o soportes, cargas, co-compuestos, agentes dispersantes, agentes humectantes, agentes auxiliares o adyuvantes de procesado (disolventes), agentes fluidificantes, agentes enmascarantes del sabor, agentes de ponderación, agentes de gelificación, y agentes de formación de gel. El suplemento, puede también contener, así mismo, aditivos y adyuvantes farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, incluyendo, si bien no de una forma limitativa en cuanto a éstos, al agua, a la gelatina de cualquier origen, a las gomas vegetales, al lignosulfonato, al talco, a los azúcares, a la goma arábica, a los aceites vegetales, a los polialquienglicoles, a los agentes saborizantes o aromatizantes, a los conservantes, a los estabilizantes, a los agentes estabilizantes, a los tampones a los lubricantes, a los colorantes, a los agentes humectantes, a las cargas, y por el estilo.

El suplemento, puede añadirse a un producto aceptable para el consumidor, a modo de un portador o soporte ingerible. Los ejemplos de tales tipos de portadores o soportes, son los consistentes en producto farmacéutico, en una composición alimenticia, y en una formulación para animales domésticos o de compañía. Los ejemplos para los productos alimenticios y de las composiciones alimenticias para animales de compañía o domésticos, son las leches, los yogures, las cuajadas, las leches fermentadas, los productos fermentados a base de leche, los productos a base de cereales fermentados, las materias a base de leche en polvo, las leches humanas, las fórmulas para niños lactantes prematuros, las fórmulas para niños lactantes, los suplementos orales, y las alimentaciones por sonda.

En una forma de presentación, la composición la cual comprende por lo menos uno de entre el Mentol, el Linalool, o la Icilina, se administra a un humano. La composición la cual comprende por lo menos uno de entre el Mentol, el Linalool, o la Icilina, está prevista, de una forma preferible, para un régimen de consumo, durante un período de tiempo extendido, de una forma preferible, durante un transcurso de tiempo de varios años. Así, por ejemplo, la composición, puede administrarse de una forma periódica, tal como, semanalmente o diariamente, durante un transcurso de tiempo de por lo menos un año, de una forma preferible, durante un transcurso de tiempo de por lo menos dos años y, de una forma más preferible, durante un transcurso de tiempo incluso más prolongado.

Cada uno de entre el Mentol, el Linalool, o la Icilina, puede administrarse, a un humano, en una cantidad diaria que va desde 0,0015 mg/kg de peso corporal hasta 400 mg/kg de peso corporal, de una forma preferible, desde 0,1 mg/kg de peso corporal hasta 300 mg/kg de peso corporal, de una forma preferible desde 1,0 mg/kg de peso corporal hasta 200 mg/kg de peso corporal, y, de una forma mayormente preferible, desde 10,0 mg/kg de peso corporal hasta 100 mg/kg de peso corporal. Así, por ejemplo, la cantidad diaria de cada uno de entre el Mentol, el Linalool y / o la Icilina, administrada a un individuo, puede ser desde 0,0015 mg/kg de peso corporal, hasta 0,01 mg/kg de peso corporal, desde 0,01 mg/kg de peso corporal hasta 0,1 mg/kg de peso corporal, desde 0,1 mg/kg de peso corporal hasta 1,0 mg/kg de peso corporal, desde 1,0 mg/kg de peso corporal hasta 10,0 mg/kg de peso corporal, desde 10,0 mg/kg de peso corporal, hasta 100,0 mg/kg de peso corporal, desde 100,0 mg/kg de peso corporal hasta 200,0 mg/kg de peso corporal, desde 200,0 mg/kg de peso corporal hasta 300,0 mg/kg de peso corporal, ó desde 300,0 mg/kg de peso corporal hasta 400,0 mg/kg de peso corporal.

EJEMPLOS

Los ejemplos los cuales se facilitan a continuación, presentan datos científicos que desarrollan y soportan el concepto de tratamiento o de prevención de un trastorno de autismo, mediante la utilización del Mentol, del Linalool y la Icilina.

Se procedió a utilizar una porción rebanada del cerebro de ratón, para estudiar los efectos del Mentol, del Linalool y de la Icilina. El complejo amigdaloide, se encuentra localizado en el lóbulo temporal medial, en el neorcórtex y la amígala. Los núcleos lateral y basolateral del complejo amigdaloide, reciben información sensorial procedente de las estructuras cortical y talámica, procesan la información y, a continuación, transmiten dicha información, bien ya sea directamente, o bien ya sea a través del núcleo basal, al núcleo central. Para llevar a cabo análisis experimentales de la actividad neuronal, pueden provocarse eléctricamente, mediante la utilización de electrodos, y pueden medirse los potenciales de acción.

La figura 2, muestra gráficos de registros de corriente, en ausencia de Linalool, Icilina y Mentol (control), y de registros, en presencia de Linalool, Icilina y Mentol. Se procedió a aplicar un impulso de onda cuadrada de 2,5 segundos, a una alta despolarización del potencial de la membrana (de aprox. - 30 mV). Los registros, muestran el hecho de que, en presencia de los ligados de TRPM8, a altos niveles de despolarización, la inactivación de los canales rápidos de sodio, acontece, de una forma más temprana, con relación al control, evitando así, de este modo, el disparo neuronal.

La figura 3, muestra gráficos de registros, en concentraciones incrementantes de gabazina, un bloqueante de GABA A, aplicada extracelularmente, durante registros de un transcurso de tiempo de 5 minutos, con de 10 minutos de lavado. Tal y como se muestra en la figura, irrumpe el potencial de acción espontáneamente presente de las neuronas, debido a las descargas presinápticas. La figura 4, describe los detalles realzados de una de las irrupciones o desencadenamientos, y muestra el hecho de que, los potenciales de acción, en serie, pueden ser observados, en una irrupción individual. A efectos de comparación con la figura 3, la figura 5, muestra gráficos de registros, con las mismas condiciones, es decir, concentraciones incrementantes de gabazina, aplicadas extracelularmente, durante los registros de 5 minutos, con 10 minutos de lavado, excepto en cuanto a lo referente de que, en la Fig. 5, se procedió a aplicar 250 µM de Mentol, extracelularmente, previamente a la exposición, y durante la exposición de las diferentes concentraciones de gabazina. Tal y como se ilustra en la figura, las neuronas, muestran una ausencia completa o una presencia fuertemente reducida de irrupciones espontáneas (compárese, a dicho efecto, la Figura 5, con respecto a la figura 3).

Estos resultados experimentales, demuestran el hecho de que, el Mentol, el Linalool y la Icilina, incrementan el umbral o límite para desencadenar una acción potencial, y así, por consiguiente, incrementar la cantidad requerida de corriente, para desencadenar una acción potencial en neocórtex, y así mismo, también, abortar los potenciales de acción a unos altos niveles de estimulación.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición para el uso en el tratamiento de un trastorno de autismo, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el Mentol, el Linalool, la Icilina y combinaciones de entre éstos.

2.- La composición para el uso en el tratamiento de un trastorno de autismo, según la reivindicación 1, en donde, el trastorno de autismo, se selecciona de entre el grupo consistente en el autismo clásico, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo de la niñez, el síndrome de Rett, los trastornos generalizados, no especificados de otro modo ("PDD-NOS"), el síndrome del X frágil, y combinaciones de entre éstos.

3.- La composición para el uso en el tratamiento de un trastorno de autismo, según la reivindicación 1, en donde, la composición, se selecciona de entre el grupo consistente en un medicamento, en un producto alimenticio, o en un suplemento a un producto alimenticio.

4.- La composición para el uso en el tratamiento de un trastorno de autismo, según la reivindicación 1, en donde, la composición, se administra de una forma periódica, durante por lo menos un año.

5.- Una composición para el uso en la prevención de un trastorno de autismo, la cual comprende la administración, a un individuo el cual se encuentre en necesidad de ello, de una composición, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el Mentol, el Linalool, la Icilina y combinaciones de entre éstos.

6.- La composición para el uso en la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 5, en donde, el trastorno de autismo, se selecciona de entre el grupo consistente en el autismo clásico, el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo de la niñez, el síndrome de Rett, los trastornos generalizados, no especificados de otro modo ("PDD-NOS"), el síndrome del X frágil, y combinaciones de entre éstos.

7.- La composición para el uso en la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 5, en donde, el individuo, es un lactante.

8.- La composición para el uso en la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 5, en donde, el individuo, es un niño pequeño.

9.- La composición para el uso en la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 5, en donde, la administración, se administra periódicamente, durante un transcurso de tiempo de por lo menos un año.

10.- La composición para el uso en la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 9, en donde, la administración, se administra diariamente.

11.- Una composición para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno de autismo, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en el Mentol, el Linalool, la Icilina y combinaciones de entre éstos.

12.- La composición para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 11, en donde, la composición, es un medicamento.

13.- La composición para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 11, en donde, la composición, es un producto alimenticio.

14.- La composición para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 13, en donde, el producto alimenticio, comprende un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en proteína, hidrato de carbono, grasa, y combinaciones de entre éstos.

15.- La composición para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno de autismo, según la reivindicación 11, en donde, la composición, es un suplemento a un producto alimenticio.

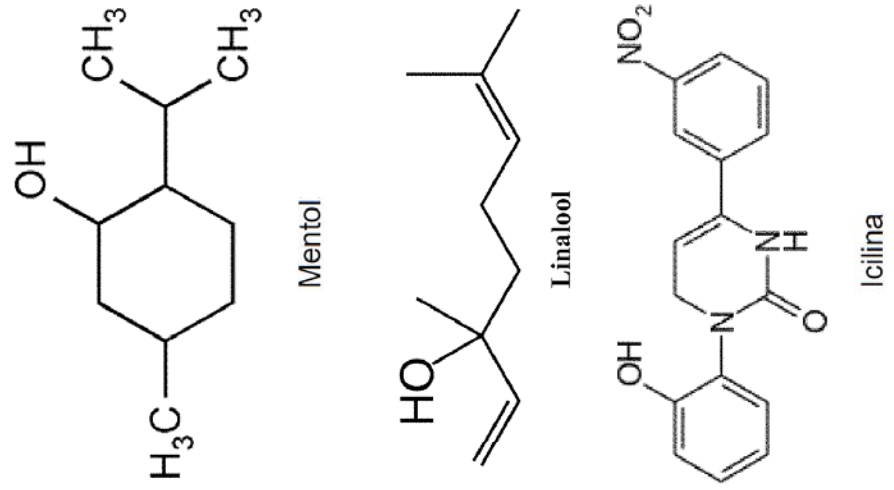

Fig. 1

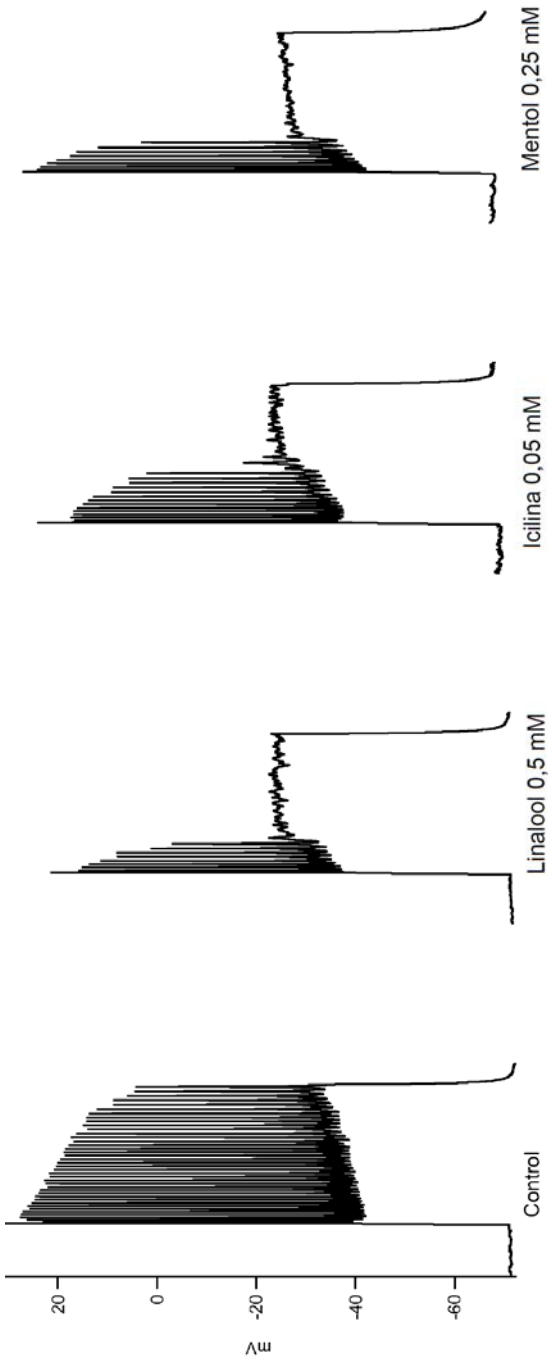
Control
Linalool 0,5 mM
Icilina 0,05 mM
Mentol 0,25 mM
mV
20
0
-20
-40
-60

FIG 2

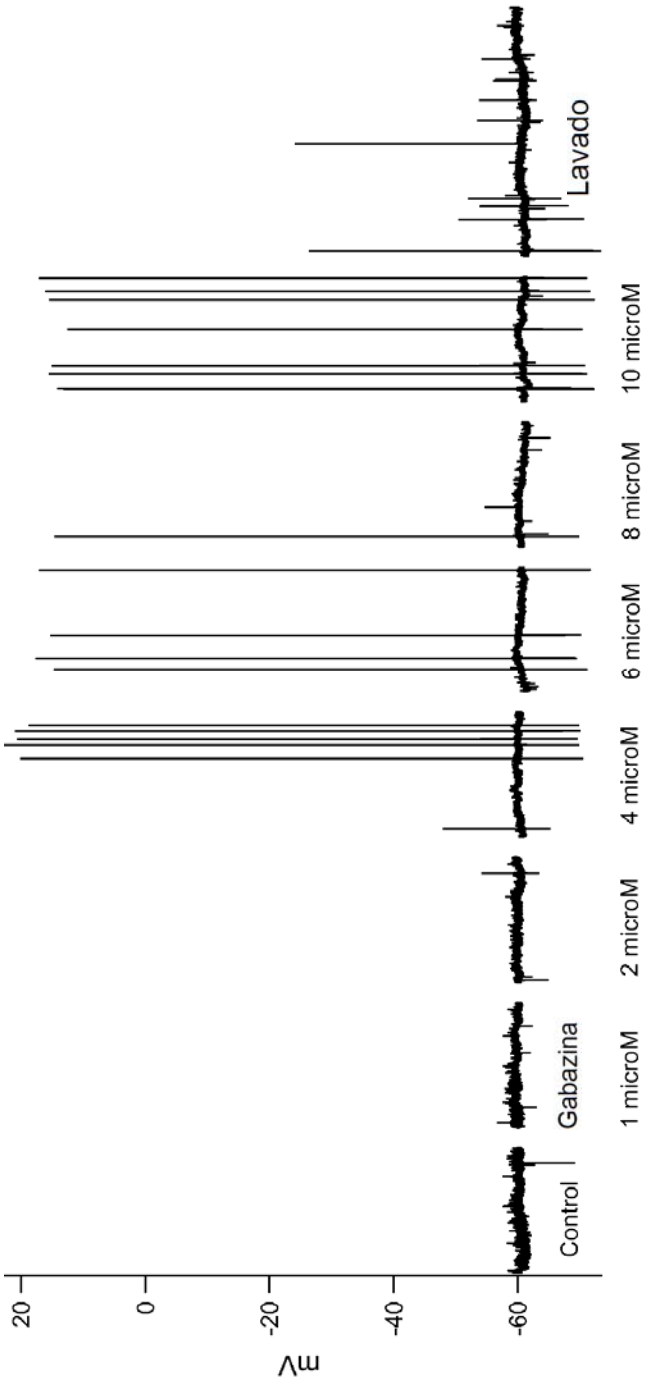
mV
20
0
-20
-40
-60
Control
Gabazina
1 microM
2 microM
4 microM
6 microM
8 microM
10 microM
Lavado

FIG. 3

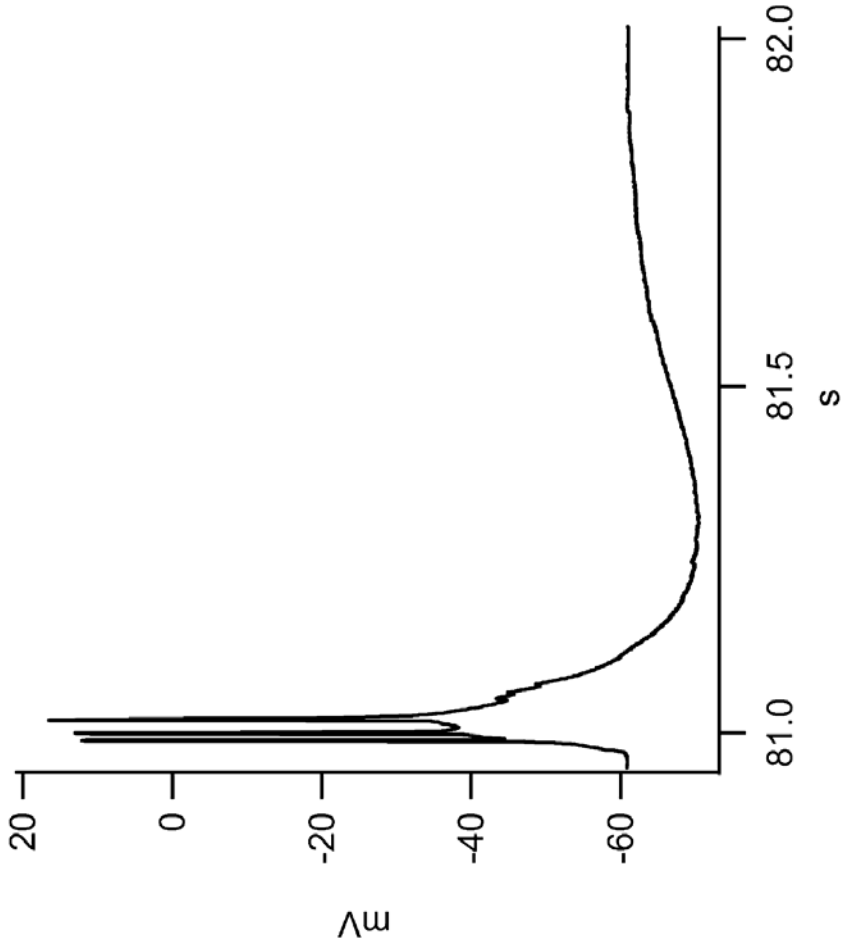

FIG. 4

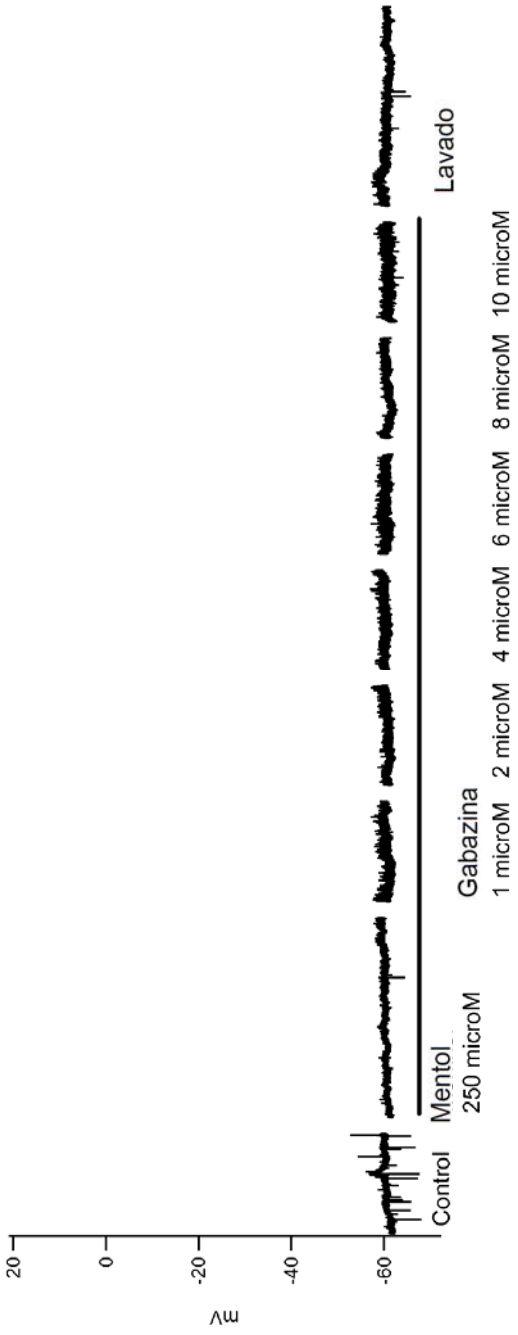
mV
20
0
-20
-40
-60
Control
Mentol
250 microM
Gabazina
1 microM 2 microM 4 microM 6 microM 8 microM 10 microM
Lavado

FIG. 5