(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 728 727**

(51) Int. CI.:

A61K 31/23 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2013 PCT/US2013/075146**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14093901**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013 E 13862044 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2931269**

(54) Título: **Triheptanoína para el tratamiento de la deficiencia del transportador de glucosa 1**

(30) Prioridad:

13.12.2012 US 201261737013 P
13.03.2013 US 201361779942 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2019

(73) Titular/es:

BAYLOR RESEARCH INSTITUTE AT DALLAS (50.0%)
2001 Bryan Street, Suite 2200
Dallas, TX 75201, US y
NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND MEDICAL RESEARCH (50.0%)

(72) Inventor/es:

SCHIFFMANN, RAPHAEL y
MOCHEL, FANNY

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

Triheptanoína para el tratamiento de la deficiencia del transportador de glucosa 1

Antecedentes de la invención

Campo Técnico

La presente invención se refiere al tratamiento de un trastorno del movimiento asociado con una deficiencia del GLUT1.

Descripción de la Técnica Relacionada

La deficiencia del GLUT1 es un raro trastorno neurogenético progresivo caracterizado por encefalopatía con discapacidad intelectual progresiva, epilepsia resistente a fármacos, trastornos motores y microcefalia adquirida.[14]El espectro clínico del síndrome de deficiencia del GLUT1 incluye retraso del desarrollo y trastornos del movimiento sin epilepsia,[4]así como disquinesia paroxística inducida por el ejercicio familiar y esporádica con o sin epilepsia.[5]Existen diversos grados de deterioro cognitivo con disartria, disfluencia y deficiencias del lenguaje expresivo que son más graves que las deficiencias del lenguaje receptivo. En la mayoría de los pacientes, la relación de glucosa en líquido cefalorraquídeo (CSF) con respecto a en sangre es inferior a 0,50 y el lactato en CSF es bajo a normal.3 La deficiencia del GLUT1 puede diagnosticarse mediante el análisis de mutación del gen *SLC2A1*, y la función deficiente del GLUT1 se confirma mediante el análisis de la captación de glucosa en los eritrocitos.

El documento"GLUT1 deficiency syndrome in clinical practice", J. Klepper, Epilepsy Research (2012) 100, 272-277 revisa los enfoques diagnósticos y terapéuticos del síndrome de deficiencia del GLUT1.

El diagnóstico temprano de la deficiencia del GLUT1 es crítico porque permite el tratamiento con una dieta cetogénica, una dieta severamente restringida que consiste en 70-90 % de grasa y una dieta muy baja en carbohidratos que imita el estado metabólico del ayuno. Las dietas cetogénicas generan cuerpos cetónicos como una fuente de energía alternativa para el cerebro y, por lo tanto, pueden reducir la frecuencia de las convulsiones y los movimientos distónicos.[6,7]Debido a que los cuerpos cetónicos no se afectan por el defecto del GLUT1 (los cuerpos cetónicos usan otro transportador para ingresar al sistema nervioso central), pueden suministrar una fuente alternativa de combustible al cerebro, con la corrección efectiva de la deficiencia del metabolismo energético del cerebro.[7]Sin embargo, las dietas cetogénicas son difíciles de cumplir a largo plazo debido a ciertos efectos secundarios adversos que requieren las opciones dietéticas extremas. Los efectos secundarios de las dietas cetogénicas incluyen estreñimiento, acidosis de bajo grado, hipoglucemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia. Las dietas cetogénicas a largo plazo pueden causar crecimiento retardado, fracturas de huesos y cálculos renales.[8]

Por consiguiente, se mantiene una necesidad en la técnica para tratar las deficiencias del GLUT1 y defectos similares en el metabolismo energético del cerebro.

Resumen de la invención y la descripción

De acuerdo con la invención, se proporciona triheptanoína para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de movimiento asociado con una deficiencia del GLUT1 en un sujeto humano, el método que comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de triheptanoína.

En ciertas modalidades, el trastorno del movimiento puede seleccionarse de movimientos distónicos, ataxia, corea, temblores, disartria y mioclono.

De acuerdo con la descripción, el sujeto puede haber experimentado una o más convulsiones, retraso del desarrollo, microcefalia adquirida, espasticidad, ataxia o disquinesia inducida por el esfuerzo paroxístico.

De acuerdo con la descripción, el sujeto puede tener hipoaquia sin hipoglucemia. La hipoaquia puede caracterizarse por uno o más de glucosa en líquido cefalorraquídeo (CSF) de aproximadamente o menos de aproximadamente 2,2 mmol/L, por lactato en CSF de aproximadamente o menos de aproximadamente 1,3 mmol/L, o una relación de glucosa en CSF/plasma de aproximadamente o menos de aproximadamente 0,4.

De acuerdo con la descripción, el sujeto puede diagnosticarse con una disminución en la captación de 3-O-metil-D-glucosa en los eritrocitos. El sujeto puede tener resultados de tomografía por emisión de positrones (PET) de fluoro-desoxi-glucosa cerebral caracterizados por hipometabolismo difuso de la corteza cerebral e hipometabolismo regional del cerebelo y el tálamo.

De acuerdo con la descripción, la fuente de ácidos grasos de cadena impar puede administrarse como una dosis unitaria de aproximadamente 2-150 gramos.

De acuerdo con la descripción, el sujeto puede ser un bebé y la fuente de ácidos grasos de cadena impar administrarse como una dosis unitaria de aproximadamente 1-6 gramos/kg.

De acuerdo con la descripción, el sujeto puede ser un niño pequeño, adolescente, o adulto y la fuente de ácidos grasos de cadena impar administrarse como una dosis unitaria de aproximadamente 0,5-4 gramos/kg.

En ciertas modalidades, la triheptanoína proporciona al menos aproximadamente 30-35 % de las calorías totales en la dieta del sujeto.

En ciertas modalidades, la triheptanoína proporciona al menos 20 % a aproximadamente 40 % de las calorías totales en la dieta de dicho sujeto.

En ciertas modalidades, la triheptanoína se administra en aproximadamente 1 a aproximadamente 10 gramos/kg/24 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 gramos/kg/24 horas, o aproximadamente 1 a aproximadamente 2 gramos/kg/24 horas.

En algunas modalidades, la triheptanoína se administra cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día o una vez al día.

En ciertas modalidades, la triheptanoína se administra durante una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, doce meses, o dieciocho meses.

De acuerdo con la descripción, la fuente de ácidos grasos de cadena impar puede administrarse en ausencia de una dieta cetogénica. El ácido graso de cadena impar puede administrarse como parte de una dieta cetogénica.

Algunos métodos de la descripción comprenden la administración oral del ácido graso de cadena impar. Por ejemplo, el ácido graso de cadena impar puede formularse como un suplemento de aceite o una cápsula de gel.

De acuerdo con la descripción, el ácido graso de cadena impar puede administrarse en combinación con un medicamento anticonvulsivo.

En modalidades específicas, la triheptanoína es triheptanoína ultra pura.

Además se describen métodos para determinar un régimen de tratamiento para un sujeto con deficiencia del GLUT1, como se describe en la presente descripción, que comprende detectar el nivel de uno o más intermediarios del ciclo de Krebs en el sujeto tratado por una deficiencia del GLUT1, y determinar un régimen de tratamiento basado en un aumento o disminución en el nivel de uno o más intermediarios del ciclo de Krebs.

Además se describen métodos para monitorear el tratamiento de un sujeto con deficiencia del GLUT1, como se describe en la presente descripción, que comprende detectar el nivel de uno o más intermediarios o derivados del ciclo de Krebs en el sujeto tratado por una deficiencia del GLUT1, en donde un aumento o disminución en el nivel de uno o más intermediarios o derivados del ciclo de Krebs en comparación con un nivel estándar predeterminado es predictivo de la eficacia del tratamiento de la deficiencia del GLUT1.

Además se describen métodos para determinar un régimen de tratamiento para un sujeto con deficiencia del GLUT1, como se describe en la presente descripción, que comprende detectar el nivel de uno o más cuerpos cetónicos en el sujeto tratado por una deficiencia del GLUT1 y determinar un régimen de tratamiento basado en un aumento o disminución en el nivel de uno o más cuerpos cetónicos.

Además se describen métodos para monitorear el tratamiento de un sujeto con deficiencia del GLUT1, como se describe en la presente descripción, que comprende detectar el nivel de uno o más cuerpos cetónicos en el sujeto tratado por una deficiencia del GLUT1, en donde un aumento o disminución en el nivel de uno o más cuerpos cetónicos en comparación con un nivel estándar predeterminado es predictivo de la eficacia del tratamiento de la deficiencia del GLUT1. Los cuerpos cetónicos pueden seleccionarse de 3-hidroxipentanoato y 3-cetopentanoato.

De acuerdo con la descripción, el o más intermediarios del ciclo de Krebs o uno o más cuerpos cetónicos pueden medirse en una muestra biológica de un sujeto tratado por una deficiencia del GLUT1. Las muestras biológicas pueden seleccionarse de sangre, piel, folículos pilosos, saliva, mucosa oral, mucosa vaginal, sudor, lágrimas, tejidos epiteliales, orina, semen, fluido seminal, plasma seminal, fluido prostático, fluido preeyaculatorio (fluido de Cowper), excrementos, biopsia, ascitis, líquido cefalorraquídeo, linfa y muestra de extracto de tejido o muestra de biopsia.

El o más intermediarios del ciclo de Krebs o uno o más cuerpos cetónicos pueden medirse mediante imagenología cerebral. La imagenología cerebral puede seleccionarse de tomografía axial computarizada, imagenología óptica difusa, señal óptica relacionada con eventos, imagenología por resonancia magnética, imagenología por resonancia magnética

funcional, magnetoencefalografía, tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotón único.

Además se describen métodos para tratar o prevenir enfermedades del cerebro que afectan el metabolismo energético en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de triheptanoína, donde la administración de triheptanoína restaura la función de la energía mitocondrial y la biosíntesis neta a través de la anaplerosis.

Además se describen fuentes de ácidos grasos de cadena impar (y composiciones relacionadas) para su uso en el tratamiento de una deficiencia del GLUT1 y, opcionalmente, una afección o trastorno asociados a la deficiencia del GLUT1. La fuente de ácidos grasos de cadena impar puede proporcionar un efecto terapéutico clínicamente efectivo o estadísticamente significativo en el tratamiento de la deficiencia del GLUT1 y/o la afección o trastorno asociados a la deficiencia del GLUT1. La afección o trastorno asociados a la deficiencia del GLUT1 puede ser convulsiones, por ejemplo, convulsiones epilépticas.

Descripción detallada de la invención y la descripción

La descripción se relaciona con el uso de terapias anapleróticas para tratar deficiencias de energéticas del cerebro como las deficiencias del GLUT1. Las terapias anapleróticas descritas en la presente descripción incluyen la administración de fuentes de ácidos grasos de cadena impar, como la triheptanoína. Las fuentes de ácidos grasos de cadena impar suministran cuerpos cetónicos de carbono impar al cerebro (por ejemplo, 3-hidroxipentanoato y 3-cetopentanoato)[12]y reponen los sustratos del ciclo de Krebs, que incluyen tanto acetil-CoA (para reponer la producción de energía) como propionil-CoA (para reponer los intermediarios del ciclo de Krebs y la biosíntesis neta)[9]. Las dietas cetogénicas, el estándar de atención para tales deficiencias, suministran al cerebro cetonas de carbono par derivadas de los alimentos, de esta manera, reponen el acetil-CoA para la producción de energía, pero no suministran las cetonas de carbono impar necesarias para reponer el propionil-CoA y la biosíntesis neta (por ejemplo, para la síntesis de neurotransmisores). Por lo tanto, con relación a las terapias estándar para las deficiencias energéticas del cerebro, las terapias anapleróticas basadas en ácidos grasos de cadena impar proporcionan la ventaja de mejorar tanto la producción de energía cerebral como la biosíntesis neta sin los efectos secundarios adversos asociados con las dietas cetogénicas.

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

Los artículos “un” y “una” se usan en la presente descripción para referirse a uno o más de uno (*es decir*, para al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Por "aproximadamente" se entiende una cantidad, nivel, valor, número, frecuencia, porcentaje, dimensión, tamaño, cantidad, peso o longitud que varía tanto como 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1% respecto una cantidad, nivel, valor, número, frecuencia, porcentaje, dimensión, tamaño, cantidad, peso, longitud u otra unidad de referencia descrita en la presente descripción. En algunos aspectos, el término “aproximadamente” se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error del dispositivo o método que se emplea para determinar el valor.

Los términos "anaplerosis" y "anaplerótico" se refieren a reacciones que forman intermediarios de una o más vías metabólicas. Los ejemplos incluyen reacciones que reponen el (los) intermediario (s) cíclico (s) de ácidos tricarboxílicos (TCA) que se han extraído para la biosíntesis y, de esta manera, restauran el metabolismo energético normal. Estos términos pueden referirse a la formación de los intermediarios del ciclo TCA acetil-CoA y propionil-CoA/succinil CoA, por ejemplo, al proporcionar directa o indirectamente cuerpos cetónicos C5 que se convierten en acetil-CoA y propionil-CoA, este último que se convierte en succinil-CoA. En algunos casos, el hígado, además, puede producir heptanoato y administrarlo al cerebro para satisfacer las necesidades metabólicas de la glía y las neuronas (por ejemplo, cuando la glía convierte el heptanoato en otros intermediarios energéticos para suministrar a las neuronas adyacentes). Las terapias anapleróticas se basan en la existencia de un déficit energético en ciertos tejidos, en parte debido a la falta de suficientes intermediarios del ciclo de TCA en las mitocondrias, que de otro modo son críticos para la conversión de alimentos en intermediarios energéticos y biosintéticos. Las terapias anapleróticas proporcionan sustratos alternativos para que el ciclo de TCA restaure su función y, de esta manera, que mejore la producción de ATP y la biosíntesis neta en los tejidos deseados, particularmente los del sistema nervioso central.[9,10]

Los términos "eficacia clínica" y "clínicamente efectivo" se refieren a un tratamiento que produce un efecto terapéutico estadísticamente significativo. Por "estadísticamente significativo" se entiende que es improbable que el resultado haya ocurrido por casualidad. La significación estadística puede determinarse por cualquier método conocido en la técnica. Las medidas de significación comúnmente usadas incluyen el valor p, que es la frecuencia o probabilidad con la que ocurriría el evento observado, si la hipótesis nula fuera cierta. Si el valor p obtenido es menor que el nivel de significación, se rechaza la hipótesis nula. En casos simples, el nivel de significación se define en un valor p de 0,05 o menor.

Así, de acuerdo con la descripción, la administración de una fuente de ácidos grasos de cadena impar puede proporcionar

un efecto terapéutico estadísticamente significativo en el tratamiento de la deficiencia energética del cerebro, como una deficiencia del GLUT1 y/o una afección o trastorno asociados a la deficiencia del GLUT1 (por ejemplo, convulsiones tales como convulsiones epilépticas). El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse en función de uno o más estándares o criterios proporcionados por una o más agencias reguladoras en los Estados Unidos, por ejemplo, la FDA o de otros países. El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse en función de los resultados obtenidos de la configuración y/o procedimiento de los ensayos clínicos aprobados por la agencia reguladora.

El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse en base a una población de pacientes de al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o 2000. El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse en base a una población de pacientes que sea apropiada para una indicación de medicamento huérfano. El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse en base a los datos obtenidos de la configuración de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego. El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse en base a los datos con un valor p menor o igual a aproximadamente 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01. El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse en base a los datos con un intervalo de confianza mayor que o igual a 95 %, 96%, 97%, 98% o 99%. El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse tras la aprobación del ensayo clínico de fase III de los métodos proporcionados por la presente descripción, por ejemplo, por la FDA en Estados Unidos.

El efecto terapéutico clínicamente efectivo o estadísticamente significativo puede determinarse mediante un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de una población de pacientes de al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300 o 350, o una población de pacientes apropiada para una indicación de medicamento huérfano, tratada con una fuente de ácidos grasos de cadena impar, opcionalmente en ausencia de una dieta cetogénica. El efecto terapéutico estadísticamente significativo puede determinarse mediante un ensayo clínico aleatorizado de una población de pacientes con el uso de, por ejemplo, la ocurrencia de convulsiones (por ejemplo, número total de convulsiones, número de convulsiones por unidad/tiempo), ocurrencia de distónicos (movimientos) u otros eventos neurológicos descritos en la presente descripción, la prueba de caminata de 6 minutos, o cualquier combinación de estos o cualquier otro criterio o valoración comúnmente aceptados para una deficiencia del GLUT1 o un trastorno o afección asociados con GLUT1.

Generalmente, el análisis estadístico puede incluir cualquier método adecuado permitido por una agencia reguladora, por ejemplo, FDA en Estados Unidos o en China o cualquier otro país. El análisis estadístico incluye análisis no estratificado, análisis de rango logarítmico, por ejemplo, de Kaplan-Meier, Jacobson-Truax, Gulliken-Lord-Novick, Edwards-Nunnally, Hageman-Arrindel y el análisis de modelado lineal jerárquico (HLM) y de regresión de Cox

Los términos "ciclo de Krebs", "ciclo del ácido cítrico (CAC)" y "ciclo de ácidos tricarboxílicos (TCA)" se usan de manera intercambiable para referirse a la serie de reacciones químicas usadas por los organismos aeróbicos para generar energía a través de la oxidación del acetato (derivado a partir de carbohidratos, grasas y proteínas hasta dióxido de carbono y trifosfato de adenosina (ATP).

El término "modulación" incluye "aumentar" o "mejorar", así como también "disminuir" o "reducir", típicamente en una cantidad estadísticamente significativa o fisiológicamente significativa en comparación con un control. Una cantidad "aumentada" o "mejorada" es típicamente una cantidad "estadísticamente significativa", y puede incluir un aumento de aproximadamente 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,3, 4,4, 4,6, 4,8, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 o más veces (*por ejemplo*, 100, 200, 500, 1000 veces) (que incluyen todos los enteros y puntos decimales e intervalos entre y por encima de 1,*por ejemplo,*5,5, 5,6, 5,7, 5,8, etc.) la cantidad producida por un control (*por ejemplo*, la ausencia o menor cantidad de un compuesto, un compuesto o tratamiento diferentes), o la cantidad de un punto de tiempo anterior (*por ejemplo*, previo al tratamiento con un compuesto). Una cantidad "disminuida" o "reducida" es típicamente una cantidad "estadísticamente significativa", y puede incluir 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de disminución (que incluyen todos los números enteros y decimales e intervalos intermedios) en la cantidad o actividad producida por un control (*por ejemplo*, la ausencia o menor cantidad de un compuesto, un compuesto o tratamiento diferente), o la cantidad de un punto de tiempo anterior (*por ejemplo*, previo al tratamiento con un compuesto).

Como se usa en la presente, el término "sujeto" incluye un organismo mamífero vivo, tal como un humano, mono, vaca, oveja, cabra, perros, gato, ratón, rata, cobaya o especies transgénicas de estos. El sujeto puede ser un primate. Los ejemplos no limitantes de sujetos humanos o pacientes incluyen adultos, juveniles, bebés y fetos.

"Sustancialmente" o "esencialmente" incluye casi total o completamente, por ejemplo, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96%, 97%, 98%, 99% o más de alguna cantidad dada.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" incluye una cantidad de un agente que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para lograr un resultado deseado o pretendido. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" de un agente, por ejemplo, triheptanoína, administrada a un sujeto para tratamiento significa que la cantidad que es suficiente para efectuar una mejora en una deficiencia del GLUT1 y/o una reducción en una o más de sus patologías clínicas asociadas (por ejemplo, convulsiones). La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará en dependencia del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de

administración y la edad del mamífero a tratar, pero puede determinarse rutinariamente por el experto en la técnica con la consideración de su propio conocimiento y con esta descripción.

"Tratamiento" o "tratar" incluye (1) inhibir una enfermedad o afección, como la deficiencia del GLUT1 y/o sus afecciones asociadas, en un sujeto que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad o afección (*por ejemplo*, mediante reducción de la patología o sintomatología, mediante reducción de un desarrollo adicional de la patología o sintomatología); (2) mejorar una enfermedad o afección, como la deficiencia del GLUT1 y/o sus afecciones asociadas, en un sujeto que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad o afección (*por ejemplo*, mediante reversión de la patología y/o sintomatología); o (3) al efectuar cualquier disminución medible en una enfermedad o afección, como la deficiencia del GLUT1 y/o sus afecciones asociadas, en un sujeto que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad o afección. Por ejemplo, la triheptanoína y otras fuentes de ácidos grasos de carbono impar pueden tratar los síntomas de la deficiencia del GLUT1 en una o más de las siguientes formas no limitantes: aumento de los niveles energéticos del cerebro, aumento de la anaplerosis cerebral, aumento de los niveles de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (*por ejemplo*, de manera que la relación líquido cefalorraquídeo/glucosa en sangre sea de aproximadamente 0,50 o superior), reducir retraso en el desarrollo, minimizar o reducir deterioro cognitivo, minimizar o reducir ocurrencia de convulsiones, o minimizar o reducir ocurrencia de movimientos distónicos. Además se incluye reducir anomalías del desarrollo (tal como la disminución de la función cognitiva, disminución de la tasa de desarrollo y adquisición de nuevos comportamientos, dificultad con el lenguaje u otras habilidades neurológicas complejas) y reducir trastornos del movimiento (por ejemplo, ataxia, corea, temblores, disartria o mioclono).

"Prevención" o "prevenir" incluye: (1) inhibir la aparición de una enfermedad o afección, tal como la deficiencia del GLUT1, en un sujeto que puede estar en riesgo o predispuesto a la enfermedad o afección, pero aún no experimenta ni muestra algo o nada de la patología o sintomatología de la enfermedad o afección o (2) ralentizar o reducir el inicio de la patología o la sintomatología de una enfermedad o afección, como una deficiencia del GLUT1, en un sujeto que puede estar en riesgo o predispuesto a la enfermedad o afección pero aún no experimenta ni muestra algo o nada de la patología o sintomatología de la enfermedad o afección. Ejemplos no limitantes de los síntomas de deficiencias del GLUT1 se proporcionan en la presente descripción.

El término "triheptanoína" se refiere a un triglicérido de uno, dos o tres ácidos grasos saturados de cadena lineal de 7 carbonos. La triheptanoína se considera un compuesto anaplerótico. El término "tripentanoína" se refiere a un triglicérido de uno, dos o tres ácidos grasos saturados de cadena lineal de 5 carbonos. Las fuentes de ácidos grasos de carbono impar, como la triheptanoína y la tripentanoína, pueden funcionar de manera similar al permitir la producción de acetil-CoA para suministrar al ciclo TCA y además el propionil-CoA que se convierte en succinil-CoA en el proceso anaplerótico. Otros ejemplos de fuentes de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos libres) se describen en la presente descripción.

Métodos de tratamiento

La presente descripción se refiere a métodos para tratar deficiencias energéticas del cerebro (es decir, enfermedades del cerebro que afectan el metabolismo energético) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una fuente de ácidos grasos de cadena impar. Dichas deficiencias energéticas del cerebro típicamente conducen a disfunción cerebral debido a la producción inadecuada de intermediarios de energía y de biosíntesis neta requeridos por las células gliales y las neuronas. Idealmente, la fuente de ácidos grasos de cadena impar restaura la función mitocondrial a través de la anaplerosis, por ejemplo, al aumentar la disponibilidad de acetil-CoA y propionil-CoA/succinil-CoA en tejidos del sistema nervioso central tales como las células gliales y las neuronas. Los ejemplos de deficiencias energéticas del cerebro incluyen, pero sin limitarse a, deficiencias del GLUT1, epilepsia, trastornos de tipo epilepsia, trastornos convulsivos, trastornos ictales, trastornos postictales, trastornos interictales y disfunciones paroxísticas del cerebro.

De acuerdo con la descripción, la enfermedad puede ser una deficiencia del transportador de glucosa 1 (GLUT1) o un síntoma o afección asociados con una deficiencia del GLUT1. Las deficiencias del GLUT1 incluyen, por ejemplo, la enfermedad de De Vivo, el síndrome de deficiencia del GLUT1 (GLUT1DS o G1D) y el síndrome de la proteína transportadora de glucosa (GTPS). GLUT1 facilita el transporte de glucosa a través de la membrana plasmática de células de mamíferos. Se denomina además como miembro 1 del transportador de glucosa facilitado de la familia de portadores de soluto 2 (SLC2A1). Las deficiencias del GLUT1 son causadas, típicamente, por mutaciones u otros defectos en el gen GLUT1, que resultan en una disminución del transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica. El sujeto puede tener o haber sido diagnosticado con una o más mutaciones asociadas a la enfermedad en el gen GLUT1 (el gen SLC2A1). La mayoría de los pacientes portan mutaciones heterocigóticas de novo en el gen GLUT1, pero además se ha identificado la transmisión autosómica dominante y recesiva (verVerrotti y otros, Eur J. Paedeatr. Neurol. 16:3-9, 2012).

Las deficiencias del GLUT1 y relacionadas pueden caracterizarse, por ejemplo, por hipoaquia opcionalmente sin hipoglucemia. En algunos casos, la hipoaquia se caracteriza por glucosa en líquido cefalorraquídeo (CSF) baja (<2,2 mmol/L), lactato en CSF bajo y/o una relación reducida de glucosa en CSF/plasma (<0,4). Esta disminución en el transporte/niveles de glucosa conduce a deficiencias energéticas del cerebro en las cuales la glía no puede usar glucosa o suministrar lactato a las neuronas. En consecuencia, el sujeto puede tener un nivel bajo de glucosa en CSF, niveles bajos de lactato en CSF y/o una relación reducida de glucosa en CSF/plasma. Por ejemplo, el sujeto puede tener glucosa en CSF de aproximadamente o menos de aproximadamente 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9,

0,8, 0,7, 0,6 o 0,5 mmol/L (por ejemplo, antes de un tratamiento efectivo). El sujeto puede tener lactato en CSF de aproximadamente o menos de aproximadamente 1,3, 1,2 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6 o 0,5 mmol/L (por ejemplo, antes del tratamiento efectivo). El sujeto puede tener una relación de glucosa en CSF/plasma de aproximadamente 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15 o 0,1 (por ejemplo, antes de un tratamiento efectivo).

El sujeto puede diagnosticarse con una disminución en la captación de 3-O-metil-D-glucosa en los eritrocitos. Opcionalmente, el sujeto tiene resultados de tomografía por emisión de positrones (PET) de fluoro-desoxi-glucosa cerebral caracterizados por hipometabolismo difuso de la corteza cerebral e hipometabolismo regional del cerebelo y el tálamo.

Las deficiencias del GLUT1 se asocian con afecciones como función cerebral inadecuada, convulsiones, trastornos motores, deterioro cognitivo, retraso en el desarrollo, microcefalia adquirida, espasticidad, ataxia, disquinesia inducida por el esfuerzo paroxístico y otras manifestaciones clínicas. Por lo tanto, el sujeto puede tener una deficiencia del GLUT1 y una afección o trastorno asociados a la deficiencia del GLUT1, y los métodos comprenden el tratamiento de la deficiencia del GLUT1, la afección/trastorno asociados a la deficiencia del GLUT1, o ambos. La afección trastorno asociados a la deficiencia del GLUT1 puede incluir convulsiones y el sujeto puede haber tenido o estar en riesgo de tener convulsiones. Las convulsiones son episodios de función cerebral perturbada que causan cambios en la atención o el comportamiento. Son causados por señales eléctricas anormalmente excitadas en el cerebro. Por ejemplo, el sujeto puede haber tenido o estar en riesgo de tener convulsiones epilépticas. Por "epilepsia" (también llamado trastorno de convulsiones epilépticas) se entiende un trastorno cerebral crónico caracterizado por convulsiones recurrentes no provocadas. Las convulsiones son causadas por descargas eléctricas repentinas, usualmente breves y excesivas en las neuronas. Los ataques epilépticos pueden llevar a la pérdida de la conciencia, la pérdida de la conciencia y/o trastornos del movimiento, de la función autónoma, la sensación (incluida la visión, la audición y el gusto), el estado de ánimo y/o la función mental. Los tipos de convulsiones incluyen convulsiones parciales simples, parciales complejas y generalizadas, tales como tónica, clónica, tónica-clónica, ausencia, estado epiléptico, convulsiones atónicas y mioclónicas. Los métodos de la presente descripción son particularmente adecuados para el tratamiento de la epilepsia médicamente refractaria, la epilepsia crónica, la epilepsia aguda o la epilepsia resistente a fármacos. Por ejemplo, el sujeto puede haber tenido aproximadamente o al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más convulsiones previas, por ejemplo, convulsiones epilépticas. La administración de la fuente de ácidos grasos de cadena impar puede reducir la frecuencia o la aparición de convulsiones en el sujeto aproximadamente o al menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 % durante un período definido de tiempo, por ejemplo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 semanas o más, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más, o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 años o más.

La terapia anaplerótica con el uso de fuentes de ácidos grasos de cadena impar, como los triglicéridos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína, un triglicérido de 7 carbonos) puede usarse para reponer uno o más sustratos del ciclo de TCA y, de esta manera, corregir los déficits energéticos y de biosíntesis neta en una deficiencia del GLUT1. La terapia anaplerótica puede detener o revertir la progresión de la enfermedad y los síntomas neurológicos clínicos en pacientes con deficiencia del GLUT1.

Los términos ácidos grasos de "cadena impar" y ácidos grasos de "carbono impar" se usan indistintamente para referirse a los ácidos grasos (ácidos carboxílicos con una cola alifática) que consisten en un número impar de átomos de carbono. El ácido graso puede ser saturado o insaturado. Los ejemplos de ácidos grasos de cadena impar incluyen ácido propiónico, ácido pentanoico, ácido heptanoico, ácido nonanoico y ácido undecanoico. Una "fuente" de ácidos grasos de cadena impar se refiere a una molécula o composición que comprende al menos un ácido graso de cadena impar. Los ejemplos incluyen ácidos grasos libres de cadena impar, triglicéridos que contienen al menos un ácido graso de cadena impar, diglicéridos que contienen al menos un ácido graso de cadena impar, monoglicéridos que contienen un ácido graso de cadena impar y fosfolípidos que contienen al menos un ácido graso de cadena impar, lo que incluye combinaciones/mezclas de los mismos. Se incluyen además los derivados de cualquiera de las moléculas que contienen ácido graso de cadena impar descritas en la presente descripción.

Como se indicó anteriormente, los ejemplos particulares de fuentes de ácidos grasos de cadena impar incluyen triglicéridos de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína, tripentanoína), diglicéridos de ácidos grasos de cadena impar y monoglicéridos de ácidos grasos de cadena impar. Por lo tanto, de acuerdo con la descripción, el tratamiento de una deficiencia del GLUT1 puede comprender la administración de una cantidad efectiva de un triglicérido que comprende al menos un ácido graso de cadena impar, al menos dos ácidos grasos de cadena impar, o tres ácidos grasos de cadena impar. El tratamiento de una deficiencia del GLUT1 puede comprender la administración de una cantidad efectiva de un diglicérido que comprende al menos un ácido graso de cadena impar o al menos dos ácidos grasos de cadena impar. El tratamiento de una deficiencia del GLUT1 puede comprender la administración de una cantidad efectiva de un monoglicérido que comprende un ácido graso de cadena impar. El triglicérido o diglicérido o monoglicérido de cadena impar puede contener ácidos grasos de cadena impar corta, media y/o larga.

De acuerdo con la descripción, el triglicérido de cadena impar puede incluir triglicéridos de 5 carbonos, triglicéridos de 7 carbonos, triglicéridos de 9 carbonos y/o triglicéridos de 15 carbonos. El diglicérido de cadena impar puede incluir diglicéridos de 5 carbonos, diglicéridos de 7 carbonos, diglicéridos de 9 carbonos y/o diglicéridos de 15 carbonos. El monoglicérido de cadena impar puede incluir monoglicéridos de 5 carbonos, monoglicéridos de 7 carbonos, triglicéridos de 9 carbonos y/o monoglicéridos de 15 carbonos. Algunos métodos de la descripción emplean triglicéridos, diglicéridos y/o monoglicéridos de ácidos grasos C5, triglicéridos de ácidos grasos C7 y/o triglicéridos de ácidos grasos C9. Pueden

emplearse además combinaciones de triglicéridos, diglicéridos y/o monoglicéridos. Los ejemplos específicos incluyen mezclas de triglicéridos de 7 carbonos y triglicéridos de 5 carbonos. Se incluyen en la descripción además los derivados de los triglicéridos de cadena impar descritos en la presente descripción.

De acuerdo con la descripción, la fuente de ácidos grasos de cadena impar puede comprender o consistir en triheptanoína (triheptanoato de glicerilo) o tripentanoína. Se incluyen además sales, profármacos, análogos, derivados, formas sustituidas, insaturadas, ramificadas y derivados de los mismos. La triheptanoína es un triglicérido producido por la esterificación de tres moléculas de ácido n-heptanoico y glicerol y puede obtenerse por la esterificación de ácido heptanoico y glicerol por cualquier medio conocido en la técnica. La triheptanoína además está disponible comercialmente a través de Sasol (Witten, Alemania) como Special Oil 107, aunque sin limitación a este. El ácido heptanoico se encuentra en varios aceites de fusel en cantidades apreciables y puede extraerse por cualquier medio conocido en la técnica. Este además puede sintetizarse por oxidación de heptaldehído con permanganato de potasio en ácido sulfúrico diluido. El ácido heptanoico además está disponible comercialmente a través de Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo). En algunas modalidades, la triheptanoína es triheptanoína ultra pura, como se describe en la solicitud provisional de Estados Unidos 61/709,080. No se han informado efectos secundarios tóxicos con el uso a largo plazo de triheptanoína en humanos.

La triheptanoína se metaboliza en el hígado para generar cuerpos cetónicos C5 y heptanoato como fuentes de energía para el cerebro, pero sin la necesidad de inducir cetosis generalizada (por ejemplo, a través de una dieta estricta) y así presenta una seguridad significativamente mayor que otros métodos de tratamiento de deficiencias del GLUT1. Además, dado que la formación de cuerpos cetónicos se suministra a partir de ácidos grasos de cadena media que no suprimen la formación de cuerpos cetónicos en el hígado, el uso de triheptanoína solo requiere aproximadamente 25-35 % de calorías de grasa provenientes de la triheptanoína, que puede incluir carbohidratos, en lugar de 70-90 % de calorías provenientes de grasas sin carbohidratos requeridas para una dieta cetogénica tradicional.

Después de la absorción enteral de triheptanoína, la mayor parte del heptanoato que llega al hígado se β-oxida en 1x de propionil-CoA anaplerótico y 2x de acetil-CoA.[9]El exceso de acetil-CoA y propionil-CoA se canaliza para producir cuerpos cetónicos C4 y C5, que se exportan desde el hígado a los tejidos periféricos.[9,10]La producción de estos cuerpos cetónicos a partir de la triheptanoína dietética ocurre incluso cuando una comida contiene carbohidratos. Esto se debe a que la oxidación del heptanoato (un ácido graso de cadena media) en las mitocondrias del hígado no está regulada por el sistema de carnitina palmitoiltransferasa, cuya actividad es inhibida por los carbohidratos de la dieta.[9]Sin embargo, para optimizar sus efectos anapleróticos, la triheptanoína debe representar al menos 30 a 35 % de las calorías totales.[11]De lo contrario, la glucosa sería la principal fuente de suministro de energía y la oxidación de la triheptanoína podría reducirse. Los cuerpos cetónicos C5 (3-hidroxipentanoato y 3-cetopentanoato) atraviesan la barrera hematoencefálica y generan propionil-CoA y acetil-CoA anapleróticos para el ciclo de Krebs en los tejidos cerebrales.[12]Además de los cuerpos cetónicos C5, la liberación de heptanoato se produce después de la administración (por ejemplo, ingestión) de triheptanoína. El heptanoato puede atravesar la barrera hematoencefálica y metabolizarse en la glía para generar metabolitos energéticos para las neuronas. Dada su longitud de cadena impar, esto además puede crear intermediarios anapleróticos y restaurar la función del ciclo TCA en el cerebro.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar puede administrarse en lugar de o en ausencia de una dieta cetogénica (o una dieta sustancialmente cetogénica). Es decir, en algunos casos, el sujeto no está bajo una dieta cetogénica o no ha seguido una dieta cetogénica. El incumplimiento de una dieta cetogénica puede incluir casos en los que el sujeto no puede mantener las estrictas opciones de alimentos o no puede permanecer en una dieta cetogénica debido a efectos secundarios o problemas con otros medicamentos y/o trastornos. Por "ausencia de una dieta cetogénica" se entiende una ingesta dietética que no tiene un contenido de grasa superior al normal en comparación con los carbohidratos y las proteínas. Una "ausencia de una dieta cetogénica" puede ser una dieta cuya relación en peso de grasa con proteína combinada y carbohidrato es inferior a 3:1, y puede ser 2:1, 1:1, 0,5:1 o una relación donde el contenido de grasa es aún menor, o donde la grasa está ausente.

En cualquiera de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la combinación de cuerpos cetónicos C5, heptanoato y/o el metabolismo intermediario del cerebro en glia o neuronas puede involucrarse en el reemplazo del estado de deficiencia de energía que conduce a defectos en el metabolismo energético del cerebro, lo que incluye la deficiencia del GLUT1 y sus síntomas/patologías asociados.

Por lo tanto, la descripción incluye el uso de fuentes de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína y composiciones relacionadas) como suplementos dietéticos o nutracéuticos, por ejemplo, para mejorar o apoyar la energía cerebral, mejorar o apoyar el metabolismo cerebral, mejorar o apoyar la función cerebral, o mejorar o apoyar la energía, el metabolismo o la función del sistema nervioso (por ejemplo, el SNC).

Administración y dosis de acuerdo con la descripción.

La administración de las fuentes de ácidos grasos de cadena impar en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servicios similares. Las rutas típicas de administración de una fuente de ácido graso de cadena impar o una composición que comprende la misma incluyen, sin limitación, las rutas oral, tópica, transdérmica, inhalatoria, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, como se usa en la presente descripción incluye inyecciones

subcutánea, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. La fuente de ácidos grasos de cadena impar puede administrarse o ingerirse por vía oral.

Una fuente de ácidos grasos de cadena impar o una composición relacionada puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el (los) vehículo (s) son particulados, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tableta o polvo. El o los portadores pueden ser líquidos, con las composiciones que sean, por ejemplo, un aceite oral, un jarabe oral o un líquido inyectable. La composición puede ser un suplemento de aceite de triheptanoína o un derivado de la misma.

Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica está preferentemente en forma sólida (por ejemplo, en polvo) o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel se incluyen dentro de las formas consideradas en la presente descripción como sólidas o líquidas.

Como una composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en forma de polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o formas similares. Una composición sólida de este tipo contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, uno o más de lo siguiente puede estar presente: aglutinantes tal como carboximetilcelulosa, etil celulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tal como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tal como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tal como estearato de magnesio o Sterotex; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, metil salicilato, o saborizante de naranja; y un agente colorante. Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un aceite, elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministrar por inyección. Cuando se destina a la administración oral, una composición puede contener, además de ácido (s) graso (s) de cadena impar, uno o más de agentes edulcorantes, conservantes, pigmentos/colorantes y potenciadores del sabor. En una composición destinada a administrarse por inyección, pueden incluirse uno o más de un surfactante, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tal como agua para inyección, solución salina, preferentemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tal como mono o digliceridos sintéticos que pueden servir como disolventes o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácido etilendiaminotetracético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Ciertas composiciones pueden estar destinadas a la administración rectal, en la forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará la fuente de ácidos grasos de cadena impar. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

Las fuentes de ácidos grasos de cadena impar y las composiciones relacionadas pueden formularse para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellos estén biodisponibles tras la administración de la composición a un sujeto. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente usualmente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta o cápsula (por ejemplo, cápsula de gel) puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos actuales para preparar esas formas de dosificación se conocen, o resultarán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Edición 20va (Colegio de Farmacia y Ciencias de Filadelfia, 2000). La composición que se administra puede contener una cantidad terapéuticamente efectiva de una fuente de ácidos grasos de cadena impar, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés.

Una dosis unitaria puede comprender aproximadamente o al menos aproximadamente 2 g a aproximadamente 150 g, o aproximadamente 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 10 g, 15 g, 20 g, 25 g, 30 g, 35 g, 40 g, 45 g, 50 g, 55 g, 60 g, 65 g, 70 g, 75 g, 80 g, 90 g, 95 g, 100 g, 125 g o 150 g, o más de una fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína).

La frecuencia de administración de las composiciones descritas en la presente descripción puede variar desde una vez al día (QD) hasta dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID), etc., la frecuencia precisa de administración varía según, por ejemplo, la afección del paciente, la dosis, etc.

La Tabla 1 más abajo proporciona valores de conversión de energía útiles para calcular las dosis adecuadas para los métodos proporcionados en la presente descripción. Además puede encontrarse información adicional enGidding y otros (Dietary Recommendations for Children and Adolescents: A Guide for Practitioners, Pediatrics, 117:544-559 (2006).

Tabla 1: Valores de conversión de energía

Tabla 1: Valores de conversión de energía		
Densidad de energía	**kJ/g**	**kCal/g**
Grasa	37	9
Etanol (alcohol de bebidas)	29	7
Proteínas	17	4
Carbohidratos	17	4
Ácidos orgánicos	13	3
Polvoles (alcoholes de azúcar, edulcorantes)	10	2,4
Fibra	8	2

La dosis puede calcularse por el peso del sujeto. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los niños desde el nacimiento hasta 5 años de edad varían en masa de aproximadamente 2 kg a 30 kg. Los niños de 5 a 10 años de edad varían en masa de aproximadamente 10 kg a 50 kg. Las niñas desde el nacimiento hasta los 5 años de edad varían en masa de aproximadamente 2 kg a 30 kg. Las niñas de 5 años a 10 años de edad varían en masa de aproximadamente 10 kg a 52 kg. Ver, por ejemplo, los Estándares de Crecimiento de la OMS.

La dosis de la fuente de ácidos grasos de cadena impar, por ejemplo, la fuente de carbono C7 como la triheptanoína, puede ser de aproximadamente 2-4 gramos/kg para bebés, 1-2 gramos/kg para niños pequeños (por ejemplo, prepubescentes o pubescentes), o aproximadamente 1 gramo/kg para adolescentes (por ejemplo, pospubescentes) y adultos. La dosis puede variar de aproximadamente 1-6, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5 o 5-6 gramos/kg para bebés, 0,5-4, 0,5-1, 1-1,5, 1,5-2, 2-2,5, 2,5-3, 3-3,5 o 3,5-4 gramos/kg para niños pequeños, o aproximadamente 0,5-4, 0,5-1, 1-1,5, 1,5-2, 2-2,5, 2,5-3 , 3-3,5, o 3,5-4 gramos/kg para adolescentes y adultos.

La dosis unitaria puede ser la dosis diaria deseada (por ejemplo, gramos/kg) multiplicada por el peso promedio del grupo de sujetos, y opcionalmente dividida por tiempos por día para la administración. Por ejemplo, la dosis unitaria para bebés puede ser 2-4 gramos/kg multiplicado por el peso promedio de un bebé, y opcionalmente dividido por uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis para la administración diaria. Igualmente, la dosis unitaria para niños pequeños hasta edad escolar puede ser 1-2 gramos/kg multiplicado por el peso promedio de un niño pequeño y opcionalmente dividido por uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis para administraciones diarias. La dosis unitaria para adolescentes y adultos puede ser de aproximadamente 1 gramo/kg multiplicado por el peso promedio de un adolescente o adulto, y opcionalmente dividido por uno, dos, tres o cuatro para la administración diaria. El volumen de dosificación unitaria puede ser en mililitros o litros.

De acuerdo con la descripción, la fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede proporcionarse en solución y/o en aceite entre aproximadamente 0,25 g/mL (*es decir*, 0,25 g por cc) a aproximadamente 2 g/mL (*es decir*, 0,25 g por cc). La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede proporcionarse (por ejemplo, en solución y/o en aceite) a aproximadamente 0,25 g/mL, 0,5 g/mL, 0,75 g/mL, 1 g/mL, 1,25 g/mL, 1,5 g/mL, 1,75 g/mL o 2 g/mL.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse en aproximadamente 1 a aproximadamente 10 gramos/kg/24 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 gramos/kg/24 horas o aproximadamente 1 a aproximadamente 2 gramos/kg/24 horas.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse a aproximadamente 2-4 gramos/kg/24 horas para bebés. La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse a aproximadamente 2, 3 o 4 gramos/kg/24 horas para bebés. La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse a aproximadamente 1-2 gramos/kg/24 horas para niños hasta la edad escolar. La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse a aproximadamente 1 o 2 gramos/kg/24 horas para niños hasta la edad escolar. La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse a aproximadamente 1 gramo/kg/24 horas para adolescentes y adultos.

Sobre la base de la dosis adecuada, la fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede proporcionarse en varias dosis unitarias adecuadas. Por ejemplo, una fuente de ácidos grasos de cadena impar puede comprender una dosis unitaria para la administración una o varias veces al día, durante 1-7 días a la semana. Dichas dosis unitarias pueden proporcionarse como un conjunto para la administración diaria, semanal y/o mensual.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse aproximadamente seis

veces al día, aproximadamente cinco veces al día, aproximadamente cuatro veces al día, aproximadamente tres veces al día, aproximadamente dos veces al día, o aproximadamente una vez al día.

La dosis diaria puede dividirse en 1 a 6 dosis diarias, 1 a 5 dosis diarias o 1 a 4 dosis diarias. La dosis diaria puede dividirse en 1 a 4 dosis diarias, 1 a 5 dosis diarias o 1 a 6 dosis diarias de 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 50 cc. La dosis diaria puede dividirse en 4 dosis diarias de 15 cc a 20 cc para un adulto. La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede proporcionarse en 1 g/mL y la dosis diaria de 1 g/kg/día dividirse en 4 dosis diarias.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse durante una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, doce meses o dieciocho meses.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse como parte de un régimen de dosificación para mantener un nivel constante de la fuente de ácidos grasos de cadena impar en el sujeto. La fuente de ácidos grasos de cadena impar puede administrarse varias veces al día para mantener un nivel constante en la sangre.

La dosis de la fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede proporcionar al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 25 % a aproximadamente 35 %, o al menos aproximadamente 30 % a aproximadamente 35 % de las calorías totales en la dieta de dicho sujeto. La fuente de ácidos grasos de cadena impar puede proporcionar al menos aproximadamente 25-35 % de las calorías en la dieta de los bebés y/o niños pequeños.

Las fuentes de ácidos grasos de cadena impar pueden administrarse, además, simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos o biológicamente activos, suplementos dietéticos o cualquier combinación de los mismos. Dichas terapias de combinación incluyen la administración de una única formulación farmacéutica que contiene una fuente de ácidos grasos de cadena impar y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración de la fuente de ácidos grasos de cadena impar y cada agente activo en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Por ejemplo, una fuente de ácidos grasos de cadena impar y el otro agente activo pueden administrarse al paciente juntos en una única formulación de dosificación oral como una tableta, cápsula (por ejemplo, cápsula de gel), jarabe o aceite, o cada agente administrado en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, la fuente de ácidos grasos de cadena impar y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo,*es decir,* simultáneamente, o en tiempos escalonados por separado,*es decir,* secuencialmente. Se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse en combinación con una dieta cetogénica, una dieta cetogénica parcial o una dieta cetogénica C4. Por "dieta cetogénica" se entiende una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos y proteínas. Típicamente, una dieta cetogénica contiene una relación de 3:1 a 4:1 en peso de grasa con proteína y carbohidrato combinados. Una dieta cetogénica puede referirse a una dieta cetogénica clásica que comprende predominantemente grasas naturales (inclusiva de grasas dietéticas normales y adecuadamente triglicéridos de cadena larga) o una dieta cetogénica que comprende predominantemente triglicéridos de cadena media y adecuadamente, triglicéridos de cadena media par. Por "dieta cetogénica C4" se entiende una dieta alta en grasas y baja en carbohidratos y proteínas. Típicamente, una dieta cetogénica C4 contiene una relación de 3:1 a 4:1 en peso de grasas de cadena par con proteína y carbohidrato combinados. Una dieta cetogénica C4 aumenta las cetonas C4, el β-hidroxibutirato y el acetoacetato, pero no las cetonas C5. Una dieta cetogénica C4 puede referirse a una dieta cetogénica clásica que comprende predominantemente grasas naturales (inclusiva de grasas dietéticas normales y adecuadamente triglicéridos de cadena larga) o una dieta cetogénica que comprende predominantemente triglicéridos de cadena media y adecuadamente, triglicéridos de cadena media par, principalmente aceite(s) C8 y C10. La fuente de ácidos grasos de cadena impar puede sustituirse por aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % de las calorías o la cantidad de la porción grasa de la dieta cetogénica total o parcial.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede combinarse con o administrarse en combinación con una entidad alimentaria. Las entidades alimentarias incluyen, por ejemplo, yogur, salsas, batidos o cualquier otro alimento con el que se pueda combinar la fuente de ácidos grasos de cadena impar. La fuente de ácidos grasos de cadena impar puede combinarse con un componente emulsionante. El componente alimenticio puede comprender un componente emulsionante.

La fuente de ácidos grasos de cadena impar (por ejemplo, triheptanoína) puede administrarse en combinación con un medicamento anticonvulsivo. Composiciones farmacéuticas que comprenden una fuente de ácidos grasos de cadena impar y un medicamento anticonvulsivo. Los ejemplos de medicamentos anticonvulsivos incluyen, pero sin limitarse a, Acetazolamida, Banzel, Barbexaclone, Beclamida, Brivaracetam, Carbamato, carbamazepina (Tegretol), Carbatrol, Carboxamida, Cerebyx, Clobazam, clonazepam (Klonopin), Clorazepato, Depakene, Depakote, Depakote ER, Depakote Sprinkles, Diamox, Secuela Diamox, Diastat, Diazepam, Dilantin, Epitol, Eslicarbazepina acetato, Etadiona, Etosuccimida, Etotoína, Ezogabina, Felbamato, Felbatol, Fosfenitoína, Frisium, Fycompa, gabapentina (Neurontin), Gabitril, Inovelon, Keppra, Keppra XR , Klonopin, lacosamida (Vimpat), Lamictal, lamotrigina (Lamictal), levetiracetam (Keppra), Lorazepam, Luminal, Lyrica, fenitoína M, Mesuccimida, Metazolamida, Metilfenobarbital, Midazolam, Misolina, Neurontin, nimetazepam, Onfi, Oxcarbazepina, oxcarbazepina (Trileptal), Paraldehído, Parametadiona, Perampanel, Fenacemida,

Feneturida, Fenobarbital, Fensuccimida, Phenytek, fenitoína (Dilantin), Fenitoína sódica, bromuro de potasio, Potiga, pregabalina (Lyrica), Primidona, rufinamida (Banzel), Sabril, Seletracetam, Stiripentol, Sultiame, Tegretol , Tegretol XR, temazepam, Tiagabine, topiramato (Topamax), Trileptal, Trileptal, Trileptal, Trimetadiona, ácido valproico (Depakote), Valpromida, Valnoctamida, vigabatrin (Sabril), vigabatrin (Sabril), Vimpat, Zarontin, o zonisamida (Zonegran) pueden además incluirse. El sujeto puede tener una deficiencia del GLUT1 y corre el riesgo de tener convulsiones, o ha tenido al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 o más convulsiones anteriores. La administración de la fuente de ácidos grasos de cadena impar que puede estar en combinación con el medicamento anticonvulsivo reduce la frecuencia u ocurrencia de convulsiones en el sujeto aproximadamente o al menos aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 % durante un período definido de tiempo, por ejemplo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 semanas o más, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más, o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 años o más.

Monitoreo del tratamiento

La descripción incluye métodos para monitorear y/o predecir la eficacia del tratamiento de un tratamiento de deficiencia del GLUT1 como se describe en la presente descripción. Tales métodos incluyen detectar el nivel de uno o más intermediarios del ciclo de Krebs o sus derivados en un sujeto (o en una muestra biológica del sujeto) tratado por una deficiencia del GLUT1, en donde un aumento o disminución en el nivel de uno o más intermediarios del ciclo de Krebs o sus derivados en comparación con un nivel estándar predeterminado indica o es predictivo de la eficacia del tratamiento de la deficiencia del GLUT1.

Además en la descripción se incluyen los métodos para determinar el régimen de tratamiento para tratar una deficiencia del GLUT1 como se describe en la presente descripción. Tales métodos incluyen detectar el nivel de uno o más intermediarios del ciclo de Krebs o sus derivados en un sujeto (o en una muestra biológica del sujeto) tratado por una deficiencia del GLUT1 y determinar un régimen de tratamiento basado en un aumento o disminución en el nivel de uno o más intermediarios del ciclo de Krebs.

Los ejemplos de intermediarios del ciclo de Krebs incluyen acetil-CoA, propionil-CoA y succinil-CoA, que incluyen los precursores y derivados de los mismos.

Además en la descripción se incluyen métodos para monitorear y/o predecir la eficacia de un tratamiento deficiencia del GLUT1, como se describe en la presente descripción, que comprende detectar el nivel de uno o más cuerpos cetónicos en el sujeto (o en una muestra biológica del sujeto) tratado por una deficiencia del GLUT1, en donde un aumento o disminución en el nivel de uno o más cuerpos cetónicos en comparación con un nivel estándar predeterminado es predictivo de la eficacia del tratamiento de la deficiencia del GLUT1.

Además en la descripción se incluyen los métodos para determinar el régimen de tratamiento para tratar una deficiencia del GLUT1 como se describe en la presente descripción. Tales métodos incluyen detectar el nivel de uno o más cuerpos cetónicos en un sujeto (o en una muestra biológica del sujeto) tratado por una deficiencia del GLUT1 y determinar un régimen de tratamiento basado en un aumento o disminución en el nivel de uno o más cuerpos cetónicos.

Los ejemplos de cuerpos cetónicos incluyen, pero sin limitarse a, ácido beta-hidroxipentanoico (BHP), ácido beta-cetopentanoico (BKP), 3-hidroxipentanoato y 3-cetopentanoato.

Los niveles de uno o más intermediarios del ciclo de Krebs o sus derivados o uno o más cuerpos cetónicos pueden medirse o determinarse mediante el uso de cualquiera de una variedad de métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, uno o más intermediarios del ciclo de Krebs y/o cuerpos cetónicos o sus derivados pueden medirse en una muestra biológica (obtenida) de un sujeto tratado por una deficiencia del GLUT1. Las muestras biológicas pueden seleccionarse de sangre, piel, folículos pilosos, saliva, mucosa oral, mucosa vaginal, sudor, lágrimas, tejidos epiteliales, orina, semen, fluido seminal, plasma seminal, fluido prostático, fluido preeyaculatorio (fluido de Cowper), excrementos, biopsia, ascitis, líquido cefalorraquídeo, linfa y muestra de extracto de tejido o muestra de biopsia. Por ejemplo, los niveles de C5 pueden medirse en la sangre y/o la orina.

El uno o más intermediarios del ciclo de Krebs y/o cuerpos cetónicos o sus derivados pueden medirse en el cerebro del sujeto. Por ejemplo, uno o más intermediarios del ciclo de Krebs y/o cuerpos cetónicos o sus derivados pueden medirse mediante imagenología cerebral. Por ejemplo, la imagenología cerebral puede incluir pero sin limitarse a tomografía axial computarizada, imagenología óptica difusa, señal óptica relacionada con eventos, imagenología por resonancia magnética, espectroscopia de RMN, imagenología por resonancia magnética funcional, magnetoencefalografía, tomografía por emisión de positrones, electroencefalografía, espectroscopia de infrarrojo cercano y tomografía computarizada por emisión de fotón único.

Adicionalmente, los niveles de uno o más intermediarios del ciclo de Krebs y/o cuerpos cetónicos o sus derivados pueden determinarse para generar un compuesto del nivel de los intermediarios del ciclo de Krebs y/o cuerpos cetónicos. Ciertos métodos incluyen determinar un nivel de compuesto de un panel de intermediarios del ciclo de Krebs seleccionados y/o cuerpos cetónicos. El compuesto puede incluir, pero sin limitarse a, cualquiera de los intermediarios del ciclo de Krebs o

cuerpos cetónicos descritos en la presente descripción. La información del nivel del cuerpo de la cetona C5 puede incluirse como parte del compuesto.

Referencias:

1. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI, et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. Nat Genet 1998; 18:188-91.
2. Striano P, Weber YG, Toliat MR, et al. GLUT1 mutations are a rare cause of familial idiopathic generalized epilepsy. Neurology 2012;78:557-62.
3. Wang D, Pascual JM, Yang H, et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. Ann Neurol 2005;57:111-8.
4. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. Brain Dev 2009;31:545-52.
5. Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Garcia-Gorostiaga I, et al. GLUT1 gene mutations cause sporadic paroxysmal exercise-induced dyskinesias. Mov Disord 2009;24:1684-8.
6. Graham JM, Jr. GLUT1 deficiency syndrome as a cause of encephalopathy that includes cognitive disability, treatment-resistant infantile epilepsy and a complex movement disorder. Eur J Med Genet 2011.
7. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. Dev Med Child Neurol 2007;49:707-16.
8. Freeman JM, Kossoff EH. Ketosis and the ketogenic diet, 2010: advances in treating epilepsy and other disorders. Adv Pediatr 2010;57:315-29.
9. Brunengraber H, Roe CR. Anaplerotic molecules: current and future. J Inherit Metab Dis 2006;29:327-31.
10. Roe CR, Mochel F. Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential. J Inherit Metab Dis 2006;29:332-40.
11. Roe CR, Sweetman L, Roe DS, David F, Brunengraber H. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride. J Clin Invest 2002;110:259-69.
12. Mochel F, DeLonlay P, Touati G, et al. Pyruvate carboxylase deficiency: clinical and biochemical response to anaplerotic diet therapy. Mol Genet Metab 2005;84:305-12.
13. Roe CR, Yang BZ, Brunengraber H, Roe DS, Wallace M, Garritson BK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy. Neurology 2008;71:260-4.
14. Mochel F et al. Dietary anaplerotic therapy improves peripheral tissue energy metabolism in patients with Huntington's disease. Eur J Hum Genet 2010; 18:1057-60.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Los sujetos que presentan deficiencia del GLUT1 y síntomas clínicos asociados se tratan con triheptanoína. A los sujetos se les administra triheptanoína con cada comida en una dosis suficiente para aportar aproximadamente 30-35 % de la ingesta calórica del sujeto con o sin otros medicamentos antiepilépticos. La frecuencia de las convulsiones de los sujetos se reduce y su trastorno neurológico y de movimiento mejora debido a la restauración del metabolismo energético del cerebro y la biosíntesis neta.

Reivindicaciones

1. Triheptanoína para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de movimiento asociado con una deficiencia del GLUT1 en un sujeto humano, el método comprende administrar al sujeto humano una cantidad efectiva de triheptanoína.

2. Triheptanoína para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno del movimiento se selecciona de movimientos distónicos, ataxia, corea, temblores, disartria y mioclono.

3. Triheptanoína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en el método la triheptanoína se administra cuatro veces al día, tres veces al día, dos veces al día o una vez al día.

4. Triheptanoína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en el método la triheptanoína se administra durante una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, doce meses o dieciocho meses.

5. Triheptanoína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en el método la triheptanoína proporciona al menos aproximadamente el 30-35 % de las calorías totales en la dieta del sujeto.

6. Triheptanoína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la triheptanoína proporciona al menos aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % de las calorías totales en la dieta de dicho sujeto.

7. Triheptanoína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en el método la triheptanoína se administra en aproximadamente 1 a aproximadamente 10 gramos/kg/24 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 gramos/kg/24 horas, o aproximadamente 1 a aproximadamente 2 gramos/kg/24 horas.

8. Triheptanoína para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la triheptanoína es triheptanoína ultrapura.