

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 251**

51 Int. Cl.:

C07C 69/732 (2006.01)
C11C 3/00 (2006.01)
A61K 31/231 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2015 PCT/EP2015/074321**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16062746**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2015 E 15790481 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3209637**

54 Título: **Compuestos de 2-hidroxi-triacilglicerol para uso en el tratamiento de una enfermedad**

30 Prioridad:

21.10.2014 EP 14189696

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Edificio Son Lledo., Ctra. Valldemossa, Km 7.5
07122 Palma de Mallorca (Islas Baleares), ES**

72 Inventor/es:

**ESCRIBÁ RUIZ, PABLO VICENTE y
BUSQUETS XAUBET, XAVIER**

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 731 251 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 2-hidroxi-triacilglicerol para uso en el tratamiento de una enfermedad

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto, al método para producir dicho compuesto y al uso de dicho compuesto para la preparación de un medicamento para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad cuya etiología común se basa en alteraciones (de cualquier origen) de los lípidos de la membrana celular o de los lípidos que circulan en la sangre o el plasma tales como, por ejemplo, alteraciones en el nivel, en la composición o en la estructura de dichos lípidos. Asimismo, para patologías en las que la regulación de la estructura y composición lipídica de la membrana induce la reversión del estado patológico. Además, la presente invención se refiere a un compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad.

Al mismo tiempo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende dicho compuesto y a un método para la preparación de la misma. Finalmente, la presente invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento terapéutico de al menos una enfermedad en seres humanos y animales que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o dicha composición farmacéutica y/o nutracéutica.

Por tanto, la presente invención, debido a su amplio espectro de aplicación, puede ser incluida dentro del campo de la nutrición, medicina y farmacia en general.

Estado de la técnica

Los aceites son nutrientes importantes en la dieta humana. En su mayoría, los aceites son triglicéridos formados por una molécula de glicerol en la que en cada átomo de carbono porta un oxígeno unido a un resto acilo (en lugar de un radical de hidrógeno), en donde cada molécula del triglicérido porta tres restos acilo iguales o diferentes que resultan de la esterificación de cada uno de los tres restos hidroxilo del glicerol con un resto carboxilo de un ácido graso.

Entre el 10% y aproximadamente el 80% de los requisitos de energía humana están cubiertos por las grasas en general y los aceites en particular (Prentice, 1998). Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que ciertos tipos de aceites tienen efectos beneficiosos sobre la salud humana, mientras que otros tienen efectos negativos sobre la salud (Flickinger y Huth, 2004; West *et al.*, 2005; Hunter *et al.*, 2010; Lawrence, 2013; Michas *et al.*, 2014). En particular, los aceites ricos en ácidos grasos trans-monoin saturados o saturados de cadena larga (por ejemplo, aceite de palma) tienen efectos negativos sobre la salud metabólica y cardiovascular (Stéart y Dyerberg, 2004). Por el contrario, los aceites ricos en ácidos grasos monoin saturados (por ejemplo, aceite de oliva) o poliinsaturados (por ejemplo, aceite de pescado) tienen efectos positivos sobre la salud (Sánchez-Quesada *et al.*, 2013; Grosso *et al.*, 2013; Berge *et al.*, 2014; Mayneris-Perxachs *et al.*, 2014; Michas *et al.*, 2014; McDonald *et al.*, 2014; Whyne, 2014; Gultekin *et al.*, 2014). Más específicamente, en estos y otros trabajos se ha observado que la ingesta prolongada de aceite de oliva, rico en ácidos grasos ω -9, y/o pescado, rico en ácidos grasos ω -3, reduce la presión arterial, previene la diabetes, aterosclerosis, obesidad, inflamación, dolor, enfermedad de Alzheimer y otros procesos neurodegenerativos, cáncer y diferentes dislipidemias, entre otros trastornos patológicos (Féart *et al.*, 2013; Shah, 2013; Kovisto *et al.*, 2014 y referencias anteriores). En general, la ingesta de estos aceites, ricos en triglicéridos (el contenido de triglicéridos en estos aceites es superior al 90%) tiene efectos preventivos importantes muy positivos sobre la salud humana, pero su actividad farmacológica para el tratamiento de enfermedades es, en general, muy limitada. Por ejemplo, ni el aceite de oliva ni el aceite de pescado se prescriben para tratar el cáncer debido a su eficacia reducida una vez que ha aparecido un tumor. Las bases moleculares de estos efectos positivos se encuentran en su capacidad para regular los lípidos circulantes y la composición y estructura de la membrana celular (Escribá *et al.*, 2008). Sin embargo, dado que se utilizan como combustible celular, su efecto terapéutico no es relevante y sus efectos están circunscritos a la prevención en lugar del tratamiento de diferentes enfermedades.

Las membranas celulares son estructuras que definen la entidad de las células y los orgánulos contenidos en las mismas. En las membranas o en sus proximidades se produce la mayoría de los procesos biológicos y sus lípidos no sólo tienen un papel estructural, sino que también regulan la actividad de procesos importantes. Dado que la composición lipídica de la membrana depende en gran medida de los lípidos ingeridos, que luego circulan a través del plasma hasta llegar a las células objetivo, la ingesta de triglicéridos ricos en ácidos grasos de cadena muy corta insaturados o saturados regula el perfil lipídico del plasma y la composición lipídica de las membranas (Escribá *et al.*, 2003). Por tanto, la ingesta de grasa condiciona en parte el contenido lipídico de las membranas y, tal como se mencionó anteriormente, esto tiene implicaciones en la función celular y, por este motivo, en la salud. Por ejemplo, la regulación de la composición lipídica de la membrana también influye en la localización o la función de proteínas importantes implicadas en el control de la fisiología celular, tales como proteínas G o PKC (Escribá *et al.*, 1995; 1997; Yang *et al.*; 2005; Martínez *et al.*, 2005). Estos y otros estudios demuestran la importancia que tienen los lípidos sobre el control de funciones celulares importantes. De hecho, numerosas enfermedades en seres humanos, tales como, entre otras, cáncer, patologías cardiovasculares, procesos neurodegenerativos, obesidad, trastornos metabólicos, inflamación, enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunes, se han relacionado con

alteraciones en los niveles o en la composición de los lípidos presentes en las membranas biológicas evidenciando, además, los efectos beneficiosos que presentan los tratamientos con otros ácidos grasos que regulan la composición y estructura de los lípidos de la membrana, que pueden usarse para revertir dichas enfermedades (Escribá, 2006).

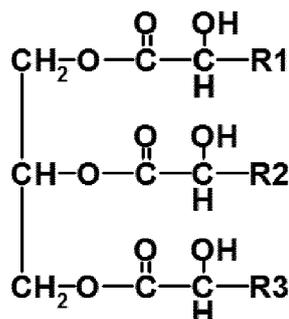
Diferentes estudios llevados a cabo durante los últimos años indican que los lípidos de membrana desempeñan un papel mucho más importante que el que se les había asignado hasta ahora (Escribá *et al.*, 2008). Un ejemplo de dicha importancia implica a los peces que viven en ríos con una temperatura variable, cuyos lípidos experimentan cambios significativos (cambios en la composición y los tipos de lípidos de membrana) cuando la temperatura baja de 20°C (verano) a 4°C (invierno) (Buda *et al.* 1994). Estos estudios demuestran que los cambios en los lípidos de la membrana dan lugar a una serie de modificaciones en las funciones celulares de manera coordinada para mantener correctamente las funciones celulares, independientemente de factores externos o procesos fisiopatológicos. En el caso de peces que viven en aguas de temperatura variable, la regulación de los lípidos de membrana permite que sus funciones se mantengan en tipos de células de naturaleza muy diversa. Por este motivo, podría decirse que los lípidos de membrana pueden determinar el buen o mal funcionamiento de múltiples mecanismos de señalización y otras funciones celulares en una amplia variedad de células de diferentes órganos y tejidos del mismo animal.

Así, las alteraciones en la composición y estructura de las membranas están relacionadas con la etiología de numerosas patologías y, en muchos casos, la manifestación de una determinada enfermedad se debe a la combinación de estas alteraciones con otras que afectan a determinadas proteínas que interaccionan con la membrana o que se encuentran en la secuencia de señales de otras proteínas que interaccionan con las mismas.

Por tanto, una contribución de la presente invención es proporcionar un compuesto que puede regular la composición de la membrana o el perfil lipídico plasmático y también para que la permanencia de dicha regulación de la composición de membrana o dicho perfil lipídico plasmático sean más prolongadas. Además, otra contribución de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto que puede modificar ciertas funciones celulares de manera efectiva y segura con el resultado neto de prevenir la aparición de un proceso patológico determinado (o varios procesos patológicos) y/o revertirlos una vez que hayan aparecido basándose en su efecto sobre las membranas celulares. Otra contribución de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cuya etiología común se basa en alteraciones del perfil lipídico plasmático (alteraciones en los niveles circulantes de lípidos, el metabolismo lipídico o su composición), así como de la estructura y/o función de los lípidos ubicados en la membrana celular o con una regulación alterada de la señalización celular como consecuencia de dichas alteraciones en dichos lípidos presentes en la membrana celular. Específicamente, un problema resuelto por la presente invención consiste en proporcionar compuestos para la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares/metabólicas (por ejemplo, tensión arterial alta, aterosclerosis, arteriosclerosis, ataques cardíacos, ictus, arritmias, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y otras dislipidemias, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, *etc.*), cáncer (cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, gliomas y otros tumores cerebrales, cáncer pancreático, cáncer de hígado, mesoteliomas, tumores gonadales masculinos y femeninos, cáncer de cabeza y cuello, tumores renales, melanoma, *etc.*), y enfermedades neurológicas/inflamatorias (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión medular, enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto (ECPA), depresión, ansiedad, insomnio, dolor, esquizofrenia, inflamación general, inflamación local, incluyendo uveítis, reumatismo, procesos inflamatorios derivados de artritis, artrosis, envejecimiento, *etc.*). Los documentos de patente EP 2774910, EP 1435235, EP 2374453 y EP 2409963 divulgan la utilidad de los ácidos alfa-hidroxiácidos en el tratamiento de las mismas enfermedades que los hidroxitriglicéridos incluidos en las reivindicaciones.

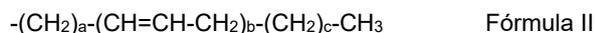
Breve descripción de la invención

La presente invención se define mediante las reivindicaciones 1 a 15. Dicha invención se refiere, por tanto, a un compuesto de fórmula I:

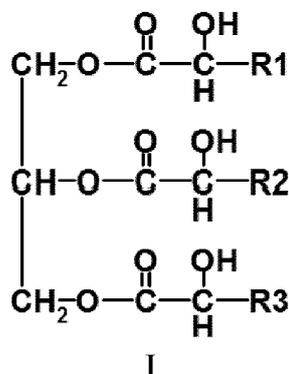


I

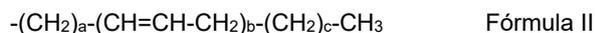
en el que **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 5 y 22 átomos de carbono de fórmula II:



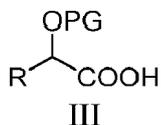
- 5 en la que
- a** es un número entero entre 1 y 6;
- 10 **b** es un número entero entre 1 y 6; y
- c** es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6, en el que dicho compuesto se selecciona de entre todos los enantiómeros, diaestereoisómeros, compuestos mesoméricos y los isómeros *E/Z* posibles de la fórmula I.
- 15 La presente invención también se refiere a un método para producir un compuesto de fórmula I,



- 20 en el que **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 5 y 22 átomos de carbono de fórmula II:



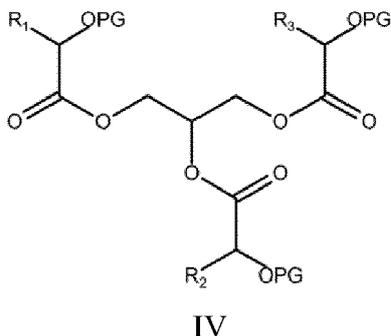
- 25 en la que
- a** es un número entero entre 1 y 6;
- b** es un número entero entre 1 y 6; y
- 30 **c** es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6 en el que dicho método comprende tres etapas principales:
- A) formación de un ácido graso 2-hidroxi-prottegido de fórmula III



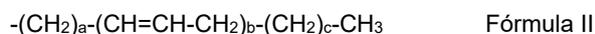
- 35 en donde R es un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 dobles enlaces, y PG es un grupo protector de alcohol, a partir de un ácido graso 2-hidroxilado o la sal de sodio de un ácido graso 2-hidroxilado;

40

B) formación del triglicérido de fórmula IV



5 en el que **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 5 y 22 átomos de carbono de fórmula II:



10 en la que

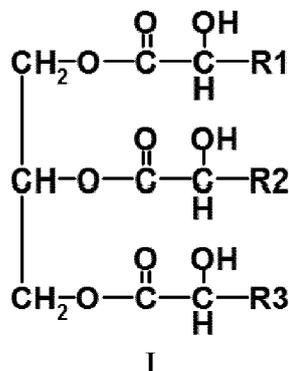
a es un número entero entre 1 y 6;

b es un número entero entre 1 y 6; y

15 **c** es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6, y PG se define como anteriormente, mediante reacción de glicerol y al menos un ácido graso 2-hidroxi-protégido de fórmula III; y

20 C) desprotección del triglicérido de fórmula IV.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I,

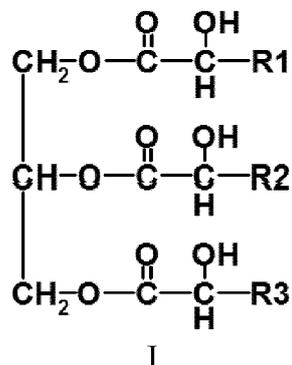


25 en el que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados que comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 dobles enlaces, en el que dicho compuesto se selecciona de entre todos los enantiómeros, diaestereoisómeros, compuestos mesoméricos y los isómeros *E/Z* posibles de fórmula I, para uso en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada de entre: cáncer, enfermedades metabólicas/cardiovasculares, y/o enfermedades neurológicas/inflamatorias. De manera similar, la presente descripción se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula I, como los descritos

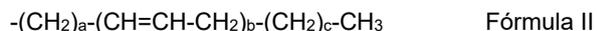
30 en el presente documento, independientemente o en combinación con al menos otro compuesto, para la preparación de un medicamento para uso en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada de entre: cáncer, enfermedades metabólicas/cardiovasculares y/o enfermedades neurológicas/inflamatorias.

35 Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende

a) al menos un compuesto de fórmula I,



5 en el que **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 5 y 22 átomos de carbono de fórmula II:



10 en la que

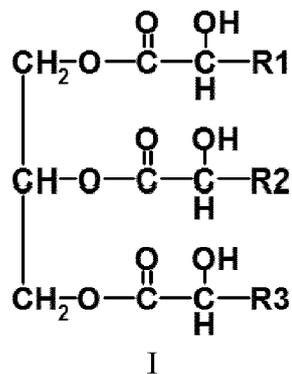
a es un número entero entre 1 y 6;

b es un número entero entre 1 y 6; y

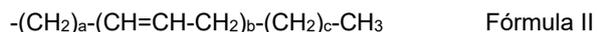
15 **c** es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6 en el que dicho compuesto se selecciona de entre todos los enantiómeros, diaestereoisómeros, compuestos mesoméricos y los isómeros *E/Z* posibles de la fórmula I; y

b) al menos un excipiente.

20 Asimismo, la presente invención también se refiere a un método para preparar dicha composición farmacéutica y/o nutracéutica, que comprende mezclar al menos un compuesto de fórmula I



25 en el que **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 5 y 22 átomos de carbono de fórmula II:



30 en la que

a es un número entero entre 1 y 6;

35 **b** es un número entero entre 1 y 6; y

c es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6, en donde dicho compuesto se selecciona de entre todos los enantiómeros, diaestereoisómeros, compuestos mesoméricos y los isómeros *E/Z* posibles de la fórmula I, y al menos un excipiente.

40

Descripción de los dibujos

Figura 1. Método general de síntesis de los hidroxi-triglicéridos definidos en la Tabla 1): A. Esterificación de un ácido graso 2-hidroxilado (2-OHFA), protección del OH e hidrólisis del éster para obtener un derivado de ácido graso, fórmula III, en donde R, R1, R2 y R3 son restos hidrocarbonados que comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 enlaces dobles (tal como se define en el presente documento) y OPG comprende un átomo de oxígeno (O) que se une con (i) el carbono alfa del resto de ácido carboxílico del ácido graso, y (ii) un grupo protector de alcohol (PG), en el que OPG se define preferiblemente tal como se describe en el presente documento; B. Reacción del derivado de ácido graso de fórmula III con glicerol para producir el triglicérido correspondiente, fórmula IV; C. Desprotección del triglicérido de fórmula IV para obtener el triglicérido del ácido graso 2-hidroxilado (fórmula I).

Figura 2. Eficacia antitumoral de los hidroxi-triglicéridos de la invención. A. TGM1; B. TGM2; C. TGM4; y D. TGM6 contra la proliferación de células de cáncer de pulmón humano (A549) *in vitro*: muestra la inhibición del crecimiento de células tumorales producidas por las moléculas TGM1, TGM2, TGM4 y TGM6 en función de la concentración (mostrada en los recuadros) y del tiempo de incubación (de 0 a 72 horas). El número de células aparece en el eje de ordenadas (Y) expresado como un % del número de células sin tratamiento.

Figura 3. Eficacia antitumoral, medida como volumen final del tumor (mm^3), del hidroxi-triglicérido TGM0 para uso según la presente invención y los hidroxi-triglicéridos TGM1, TGM2, TGM3A, TGM3G, TGM4, TGM5 y TGM6 de la presente invención, y para uso según la presente invención, frente al triglicérido natural, trioleína TO, en un modelo animal de cáncer de pulmón humano (A549).

Figura 4. Efecto del compuesto de la invención TGM1 (400 mg/kg, cada 12 h, p.o.) sobre la tensión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (de la cepa de ratas espontáneamente hipertensas, SHR), medida como la tensión sistólica antes de comenzar el tratamiento (basal) y 9 días después.

Figura 5. Efecto del compuesto de la invención TGM1 (400 mg/kg, cada 12 h, p.o.) sobre los niveles de glucosa en ratas espontáneamente hipertensas (de la cepa de ratas espontáneamente hipertensas, SHR), medido como glucosa en plasma antes de comenzar el tratamiento (basal) y 9 días después.

Figura 6. Efecto de los hidroxi-triglicéridos de la invención sobre la estructura de la membrana determinada por estudios de difracción de rayos X (ángulo pequeño, SAXS) de palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina en **A.** ausencia; o presencia del 5% en moles de **B.** TGM1; **C.** TGM2; **D.** TGM4; o **E.** TGM6, en donde la separación [d, (nm)] de las capas lipídicas se mide en función de la temperatura ($^{\circ}\text{C}$): L_{α} = fase lamelar líquida; L_{β} = fase lamelar sólida; $L_{\beta} + L_{\alpha}$ = transición de lamelar sólida a lamelar líquida; $L_{\alpha} + H_{II}$ = transición lamelar a hexagonal; H_{II} = fase inversa hexagonal.

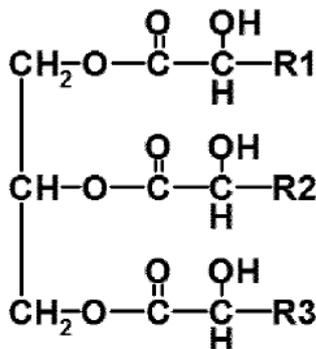
Figura 7. Efecto del compuesto de la invención TGM6 contra la enfermedad de Alzheimer. **A.** Porcentaje de errores cometidos al completar una prueba en un laberinto radial (en el que se colocó alimento en 4 de los 8 brazos del dispositivo) por ratas sanas (TN, tipo natural) y ratas con enfermedad de Alzheimer [Tg, rata transgénica con 5 mutaciones que aparecen en la enfermedad de Alzheimer familiar humana (etiqueta)] tratada con vehículo (vehículo = agua) o el hidroxi-triglicérido TGM6 (durante 3 meses con 50 mg/kg día, p.o.), ambos en ratas jóvenes (*joven*, de 3 meses de edad) y envejecidas (*envejecida*, de 10 meses de edad), durante la tercera semana de pruebas; **B.** Efecto del compuesto de la invención TGM6 sobre los parámetros cognitivos y el envejecimiento en *Drosophila melanogaster* con los genes del Alzheimer humano medidos en una prueba de geotaxia, como porcentaje de animales que treparon dentro de un tubo de vidrio hasta una marca situada a aproximadamente 15 cm de la base en un período de 20 segundos y en función de la edad (días).

Figura 8. Acumulación del compuesto de la invención TGM1 en vesículas y membranas intracelulares. Se usaron concentraciones de 0, 150 μM y 300 μM y se midió la penetración en las membranas celulares a las 2 y 24 horas. La figura muestra en color azul el marcaje nuclear amplio y en pequeños puntos rojos que muestran la ubicación de los triglicéridos. El marcaje con el compuesto de la invención TGM1 en rojo más cerca del núcleo, marcado en azul, (mancha central grande) corresponde a las membranas y vesículas intracelulares, mientras que el marcaje en rojo más alejado del núcleo corresponde a la presencia en las membranas plasmáticas.

Figura 9. Degradación del triglicérido natural trioleína y del triglicérido hidroxilado de la invención TGM1. La figura muestra la degradación del triglicérido natural (trioleína) o sintético (TGM1) provocada por la lipoproteína lipasa en los dos compuestos (expresada como un determinado porcentaje) a lo largo del tiempo en minutos (eje X).

Descripción detallada

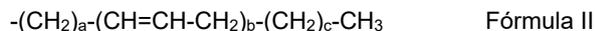
La presente descripción se centra en nuevas entidades moleculares, hidroxi-triglicéridos. Los hidroxi-triglicéridos de la presente descripción (que se denominan también TGM, de mimético de triglicérido, de la invención) son compuestos de fórmula I:



Fórmula I

en el que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados. Dichos restos hidrocarbonados comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática. Dicha cadena alifática comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 dobles enlaces. Por tanto, cada uno de R1, R2 y R3 puede ser un resto hidrocarbonado igual o diferente que consiste en una cadena hidrocarbonada de 5 a 22 átomos de carbono y con de 0 a 6 dobles enlaces.

En una realización preferida del compuesto de fórmula I de la presente descripción, dichos restos hidrocarbonados **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 5 y 22 átomos de carbono de fórmula II:



en la que

a es un número entero entre 1 y 6;

b es un número entero entre 0 y 6; y

c es un número entero entre 0 y 6.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula I de la presente descripción, **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados en donde cada uno e independientemente están constituidos por una cadena alifática que comprende entre 5 y 20 átomos de carbono, o entre 10 y 22 átomos de carbono, más preferentemente entre 12 y 20 átomos de carbono y aún más preferentemente entre 6 y 20 átomos de carbono.

Una realización de invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en el que dichos restos hidrocarbonados **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de fórmula II, en la que **a** es un número entero entre 1 y 6, **b** es un número entero entre 1 y 6, y **c** es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6; más preferentemente en el que **a** es un número entero entre 1 y 6, **b** es un número entero entre 2 y 6, y **c** es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6; aún más preferentemente en el que **a** es un número entero entre 1 y 6, **b** es un número entero entre 2 y 6, y **c** es un número entero elegido de entre 0 y 3. En otra realización del compuesto de fórmula I de la presente invención, dichos restos hidrocarbonados **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de fórmula II, en la que **a** es un número entero elegido de 1 y 2, **b** es un número entero entre 4 y 6, y **c** es un número entero elegido de entre 0 y 3.

Por tanto, en una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en el que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados, en el que dichos restos hidrocarbonados consisten en, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 12 y 22 átomos de carbono de fórmula II, en la que

a es un número entero entre 1 y 6;

b es un número entero entre 1 y 6; y

c es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en el que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados, en el que dichos restos hidrocarbonados consisten en, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 16 y 20 átomos de carbono de fórmula II, en la que

- 5 **a** es un número entero entre 1 y 6;
b es un número entero entre 1 y 6; y

c es un número entero elegido de entre 0 y 3.

- 10 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en el que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados, en el que dichos restos hidrocarbonados consisten en, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 16 y 20 átomos de carbono de fórmula II, en la que

a es un número entero entre 1 y 2;

- 15 **b** es un número entero entre 4 y 6; y

c es un número entero elegido de entre 0 y 3.

- 20 En otra realización preferida del compuesto de fórmula I de la presente descripción **R1**, **R2** y **R3** se eligen, cada uno e independientemente, de entre $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_1\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_5\text{-CH}_3$ y $\text{CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_6\text{-CH}_3$, más preferentemente de entre $(\text{CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_5\text{-CH}_3$ y $\text{CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_6\text{-CH}_3$.

- La presente descripción cataloga diferentes TGM de fórmula I descritos basándose en el número de dobles enlaces del resto acilo. Por tanto, cuando todos los restos hidrocarbonados R1, R2 y R3 tienen el mismo número de dobles enlaces, el TGM se denomina TGMX, en donde X representa el número de dobles enlaces del resto acilo. En este sentido, un TGM con todos los restos hidrocarbonados R1, R2 y R3 sin dobles enlaces sería un TGM0, con 1 doble enlace en todos los restos hidrocarbonados sería un TGM1, con dos dobles enlaces en todos los restos hidrocarbonados sería un TGM2 y así sucesivamente. Además, las combinaciones de restos hidrocarbonados con diferentes números de dobles enlaces podrían representarse usando dos o tres números para referirse al número y tipo (pero no la posición) de las diferentes cadenas que el TGM puede tener. Por ejemplo, un TGM que tiene dos restos acilo con 1 doble enlace y un resto acilo con 4 dobles enlaces sería un TGM114. De manera similar, un TGM que tiene un resto acilo con 1 doble enlace, otro acilo con 4 dobles enlaces y un tercer resto hidrocarbonado con 6 dobles enlaces, sería un TGM146. El número de cada cadena es proporcional a la estequiometría, específicamente a la proporción, de cada ácido graso 2-hidroxilado usada en el método de síntesis. De este modo, dado que esta nomenclatura no proporciona información en relación a la posición (**R1**, **R2**, **R3**) de cada cadena, TGM114 también abarca TGM 141 y TGM41 1. En el caso de que el TGM tuviera sólo 2 restos acilo diferentes y su estequiometría fuera 1:1, el TGM se simbolizaría con 2 números en la forma de TGMXY, en donde X e Y representan el número de dobles enlaces de cada resto acilo (por ejemplo, TGM12). De manera similar, cuando los restos hidrocarbonados R1, R2 y R3 tienen una estequiometría de 1:1:1 y al menos uno de los restos acilo es diferente de los otros, se hace referencia al TGM en la forma TGMXYZ, en donde X, Y y Z representan el número de dobles enlaces de cada resto acilo. En este sentido, debe indicarse que los radicales R1, R2 y R3 pueden estar constituidos por la misma o diferente molécula hidrocarbonada de entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 dobles enlaces y que dada la capacidad de la molécula para rotar en la membrana, es irrelevante si un resto hidrocarbonado está en una posición (por ejemplo, **R1**) u otra (por ejemplo, **R3**).

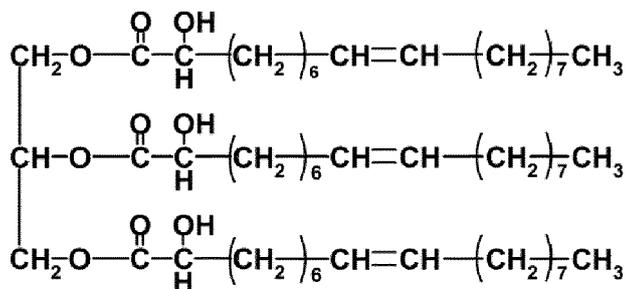
- 50 En una realización particular de la descripción, los radicales R1, R2 y R3 pueden ser sustituidos por los restos hidrocarbonados enumerados en la tabla 1. Por tanto, en esta realización preferida del compuesto de fórmula I de la presente descripción **R1** = **R2** = **R3**, en donde **R1**, **R2** y **R3** se eligen de entre $\text{-(CH}_2)_4\text{-CH}_3$ [1,2,3-tri(2'-hidroxiheptanoil)glicerol, TGM0], $\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_1\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$ [1,2,3-tri(2'-hidroxi-octadec-9'-enoil)glicerol, TGM1], $\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [1,2,3-tri(2'-hidroxi-octadec-9',12'-dienoil)glicerol, TGM2], $\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [1,2,3-tri(2'-hidroxi-octadec-9',12',15'-trienoil)glicerol, TGM3A], $\text{-(CH}_2)_3\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [1,2,3-tri(2'-hidroxi-octadec-6',9',12'-trienoil)glicerol, TGM3G], $\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [1,2,3-tri(2'-hidroxi-eicosa-5',8',11',14',17'-tetraenoil)glicerol, TGM4], $\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_5\text{-CH}_3$ [1,2,3-tri(2'-hidroxi-eicosa-5',8',11',14',17'-pentaenoil)glicerol, TGM5] y $\text{-CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_6\text{-CH}_3$ [1,2,3-tri(2'-hidroxi-docosa-4',7',10',13',16',19'-hexaenoil)glicerol, TGM6]. Así, en esta realización, el compuesto de fórmula I de la presente descripción tiene restos hidrocarbonados **R1**, **R2** y **R3** elegidos de entre compuestos de fórmula II, en los que a es 4, b es 0 y c es 0 (TGM0), a es 6, b es 1 y c es 6 (TGM1), a es 6, b es 2 y c es 3 (TGM2), a es 6, b es 3 y c es 0 (TGM3A), a es 3, b es 3 y c es 3 (TGM3G), a es 2, b es 4 y c es 3 (TGM4), a es 2, b es 5 y c es 0 (TGM5), a es 1, b es 6 y c es 0 (TGM6). En una realización preferida del compuesto de fórmula I de la presente invención R1 = R2 = R3, en donde R1, R2 y R3 se eligen preferentemente de entre $\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_1\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$ [TGM1], $\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [TGM2], $\text{-(CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [TGM3A], $\text{-(CH}_2)_3\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [TGM3G], $\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [TGM4], $\text{-(CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_5\text{-CH}_3$ [TGM5] y $\text{-CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_6\text{-CH}_3$ [TGM6] o de $\text{-(CH}_2)_6\text{-}$

(CH=CH-CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃ [TGM2], -(CH₂)₆-(CH=CH-CH₂)₃-CH₃ [TGM3A], -(CH₂)₃-(CH=CH-CH₂)₃-(CH₂)₃-CH₃ [TGM3G], -(CH₂)₂-(CH=CH-CH₂)₄-(CH₂)₃-CH₃ [TGM4], -(CH₂)₂-(CH=CH-CH₂)₅-CH₃ [TGM5] y -CH₂-(CH=CH-CH₂)₆-CH₃ [TGM6].

5 **Tabla 1. Restos hidrocarbonados de compuestos de fórmula I usados en terapia según la presente invención.**

Nombre	Dobles enlaces	Series	Estructura (R1, R2 y R3)
TGM0	0	-	-(CH ₂) ₄ -(CH=CH-CH ₂) ₀ -(CH ₂) ₀ -CH ₃
TGM1	1	ω-9	-(CH ₂) ₆ -(CH=CH-CH ₂) ₁ -(CH ₂) ₆ -CH ₃
TGM2	2	ω-6	-(CH ₂) ₆ -(CH=CH-CH ₂) ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₃
TGM3A	3	ω-3	-(CH ₂) ₆ -(CH=CH-CH ₂) ₃ -(CH ₂) ₀ -CH ₃
TGM3G	3	ω-6	-(CH ₂) ₃ -(CH=CH-CH ₂) ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₃
TGM4	4	ω-6	-(CH ₂) ₂ -(CH=CH-CH ₂) ₄ -(CH ₂) ₃ -CH ₃
TGM5	5	ω-3	-(CH ₂) ₂ -(CH=CH-CH ₂) ₅ -(CH ₂) ₀ -CH ₃
TGM6	6	ω-3	-(CH ₂) ₁ -(CH=CH-CH ₂) ₆ -(CH ₂) ₀ -CH ₃

10 A modo de ejemplo, y tomando la estructura completa de una de las moléculas de la presente invención, TGM1 se caracterizaría por la sustitución con R1, R2 y R3 de la molécula indicada en la tabla 1 en la fórmula I, mostrada anteriormente. La estructura completa de la TGM1 sería, por tanto, la siguiente:

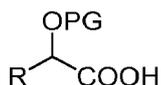


TGM1

15 Además, el compuesto de fórmula I de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, comprende todos los estereoisómeros de dicho compuesto. En otras palabras, el compuesto de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, comprende todos los isómeros que tienen la misma fórmula molecular y misma secuencia de átomos enlazados, con los mismos enlaces entre sus átomos, que el de fórmula I, pero que difieren en la orientación tridimensional de sus átomos en el espacio, debido al hecho de que dicho compuesto comprende un estereocentro en cada uno de los tres carbonos a los que se enlaza un hidroxilo, y opcionalmente al menos un doble enlace. Por tanto, el compuesto de fórmula I de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, comprende todos los enantiómeros, diaestereoisómeros, compuestos mesoméricos e isómeros *E/Z* posibles con base en la fórmula I. Preferiblemente, en una muestra del compuesto de la presente invención, cada uno de los tres restos hidroxi-acilo que tiene cada compuesto de la presente invención, podrían asimismo ser isómeros (*R*) y (*S*).

25 La presente descripción también se refiere a un método para la producción (método de síntesis) de un compuesto de fórmula I, como el método general descrito anteriormente (véase la figura 1). Dicho método comprende tres etapas principales, tal como sigue:

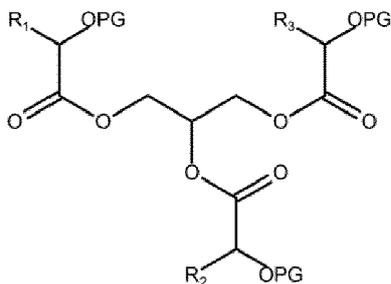
30 A) formación de un ácido graso 2-hidroxi-prottegido de fórmula III



III

35 en el que R es un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 dobles enlaces, y PG es un grupo protector de alcohol, a partir de un ácido graso 2-hidroxlado o la sal de sodio de un ácido graso 2-hidroxlado (véase la figura 1A);

B) formación del triglicérido de fórmula IV



IV

5 en el que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados que comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 dobles enlaces, y PG se define como anteriormente, mediante reacción de glicerol y al menos un ácido graso 2-hidroxi-prottegido de fórmula III (véase la figura 1B); y C) desprotección del triglicérido de fórmula IV (véase la figura 1C). En una realización preferida OPG comprende un átomo de oxígeno (O) que está enlazado con (i) el carbono alfa del resto ácido carboxílico del ácido graso, y (ii) un grupo protector de alcohol (PG), en el que preferiblemente OPG se selecciona de entre un resto silil éter, un resto alquil éter, un resto alcoximetil éter, un resto metiltiometil éter, un resto éster alquílico, un resto éster metoxialquílico, un resto éster haloalquílico, un resto éster bencílico, un resto éster oxoalquílico, un resto éster carbónico o un resto acetal. La etapa A) comprende opcionalmente una primera etapa de i) formación del ácido graso 2-hidroxi-lado a partir de la sal de sodio de un ácido graso 2-hidroxi-lado y las tres siguientes etapas de ii) esterificación del resto ácido del ácido graso 2-hidroxi-lado, preferiblemente con un alcohol, para obtener el correspondiente éster del ácido graso 2-hidroxi-lado; iii) protección del resto hidroxilo en la posición 2 del éster de ácido graso 2-hidroxi-lado para obtener un éster del ácido 2-OPG graso; y iv) hidrólisis del éster del ácido 2-OPG graso para obtener el ácido 2-OPG graso, en el que el OPG comprende un átomo de oxígeno (O) que está enlazado con (i) el carbono alfa del resto ácido carboxílico, o del resto éster del ácido carboxílico, del ácido graso, y (ii) un grupo protector de alcohol (PG), en el que preferiblemente OPG se selecciona de entre un resto silil éter, un resto alquil éter, un resto alcoximetil éter, un resto metiltiometil éter, un resto éster alquílico, un resto éster metoxialquílico, un resto éster haloalquílico, un resto éster bencílico, un resto éster oxoalquílico, un resto éster carbónico o un resto acetal. Alternativamente, la etapa A) comprende la reacción del carbono alfa de un ácido graso o la sal de sodio de un ácido graso para obtener un ácido 2-OPG graso. Como otra alternativa, la etapa A) comprende opcionalmente una primera etapa de i) formación del ácido graso a partir de la sal de sodio de un ácido graso y las tres siguientes etapas de ii) esterificación del resto ácido del ácido graso para obtener el correspondiente éster del ácido graso; iii) reacción del carbono alfa del éster del ácido graso para obtener un éster del ácido 2-OPG graso; y iv) hidrólisis del éster del ácido 2-OPG graso para obtener el ácido 2-OPG graso, en el que la etapa iii) comprende opcionalmente a) la hidrólisis del resto 2-OPG del éster del ácido 2-OPG graso para obtener un éster del ácido graso 2-hidroxi-lado y b) la protección del resto hidroxilo en la posición 2 del éster del ácido graso 2-hidroxi-lado para obtener otro éster del ácido 2-OPG graso. Como otra alternativa, la etapa A) comprende opcionalmente una primera etapa de i) formación del ácido graso a partir de la sal de sodio de un ácido graso y las cuatro siguientes etapas de ii) esterificación del resto ácido del ácido graso para obtener el correspondiente éster del ácido graso; iii) hidroxilación del carbono alfa del éster del ácido graso para obtener un éster del ácido graso 2-hidroxi-lado; iv) protección del resto hidroxilo en la posición 2 del éster del ácido graso 2-hidroxi-lado para obtener un éster del ácido 2-OPG graso; y v) hidrólisis del éster del ácido 2-OPG graso para obtener el ácido 2-OPG graso, en el que el resto OPG se define tal como se ha mencionado anteriormente.

En una realización alternativa del método para la producción (método de síntesis) de un compuesto de fórmula I, dicho método comprende opcionalmente una primera etapa de i) formación el ácido graso a partir de la sal de sodio de un ácido graso y las tres siguientes etapas de A1) formación de un tri(acil)glicerol mediante reacción de glicerol y dicho ácido graso; B2) reacción del carbono alfa de cada resto del ácido graso para obtener un tri(2-hidroxi-acil protegido)glicerol; y C) desprotección para obtener el tri(2-hidroxi-acil)glicerol (véase la figura 1C). En una realización preferida, dicho método comprende opcionalmente una primera etapa de i) formación del ácido graso a partir de la sal de sodio de un ácido graso y las tres siguientes etapas de A2) formación de un tri(acil)glicerol mediante reacción de glicerol y dicho ácido graso; B2) hidroxilación del carbono alfa de cada resto del ácido graso para obtener el tri(2-hidroxi-acil)glicerol. En dichas realizaciones, las etapas A1) y A2) comprenden preferiblemente la reacción de glicerol y al menos un tipo y hasta tres tipos de ácido graso 2-hidroxi-prottegido.

En la presente descripción además se demuestra cómo los hidroxi-triglicéridos pueden ser usados con éxito para prevenir la aparición de determinadas enfermedades o revertirlas, una vez que han aparecido. Específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, según lo descrito anteriormente, para ser usado como alimento y/o medicamento, preferiblemente en el tratamiento y/o la prevención de al menos una enfermedad o patología unida por su etiología, en relación con alteraciones del perfil lipídico plasmático o la estructura o función de

los lípidos de membrana. Dicha enfermedad o patología, unida por dicha etiología común, y prevenida o tratada por medio del uso de hidroxi-triglicéridos de la invención es un cáncer, una enfermedad metabólica/cardiovascular y/o una enfermedad neurológica/inflamatoria.

5 Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, según lo descrito anteriormente, para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad elegida de entre: cáncer, enfermedades metabólicas/cardiovasculares y/o enfermedades neurológicas/inflamatorias. De manera similar, la presente invención también se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula I, según lo descrito anteriormente, independientemente o en combinación con al menos otro compuesto, para la preparación de un medicamento que
10 para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad elegida de entre: cáncer, enfermedades metabólicas/cardiovasculares y/o enfermedades neurológicas/inflamatorias. Dicho uso de al menos un compuesto de fórmula I puede ser independiente o en combinación con al menos otro compuesto.

15 Dichas enfermedades o patologías, unidas por dicha etiología común, y prevenidas o tratadas por medio del uso de hidroxi-triglicéridos de la invención, son preferentemente, por ejemplo:

• Enfermedades cardiovasculares/metabólicas: hipertensión, aterosclerosis, arteriosclerosis, ataques al corazón, ictus, arritmias, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y otras dislipidemias, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, etc.

20 • Cáncer: Cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, gliomas y otros tumores cerebrales, cáncer pancreático, cáncer de hígado, mesoteliomas, tumores gonadales masculinos y femeninos, cáncer de cabeza y cuello, tumores de riñón, melanoma, etc.

25 • Enfermedades neurológicas/neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión medular, enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto (ECPA), depresión, ansiedad, insomnio, dolor, esquizofrenia, inflamación general, inflamación local, incluyendo uveítis, reumatismo, procesos inflamatorios derivados de artritis, artrosis, envejecimiento, etc.

30 Por tanto, en una realización preferida del compuesto de fórmula I, descrito anteriormente, y/o el uso del compuesto de fórmula I, descrito anteriormente, la al menos una enfermedad se selecciona de entre:

35 a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas y/o otros tumores cerebrales, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer neuroendocrino, mesoteliomas, tumores gonadales masculinos y/o femeninos, cáncer de cabeza y/o cuello, tumores de riñón y/o melanoma;

40 b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, aterosclerosis, arteriosclerosis, ataques al corazón, ictus, arritmias, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y/o otras dislipidemias, obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico; y/o

45 c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión medular, enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto, depresión, ansiedad, dolor, esquizofrenia, insomnio, inflamación general y/o inflamación local, incluyendo uveítis, reumatismo, procesos inflamatorios derivados de artritis, artrosis y/o envejecimiento.

50 En una realización preferente del compuesto de Fórmula I, descrito anteriormente, y/o del uso del compuesto de fórmula I, descrito anteriormente, al menos una enfermedad se selecciona de:

a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino y/o cáncer neuroendocrino;

55 b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad y/o diabetes; y/o

c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto.

60 Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I con radicales R1, R2 y R3, que pueden ser iguales o diferentes y que tienen restos hidrocarbonados con de 5 a 22 átomos de carbono y de 0 a 6 dobles enlaces, para ser usado, independientemente o en combinación con otros compuestos, como medicamento en seres humanos y animales para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y obesidad, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, trastornos psiquiátricos y enfermedades metabólicas.
65

Al mismo tiempo, en una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados, en el que dichos restos hidrocarbonados consisten en, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 16 y 22 átomos de carbono de fórmula II, en la que

5 **a** es un número entero entre 1 y 6;

b es un número entero entre 1 y 6; y

10 **c** es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6,

para ser usado en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad, en donde dicha enfermedad se selecciona de entre:

15 a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cuello uterino y/o cáncer neuroendocrino;

20 b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad y/o diabetes; y/o

25 c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto.

30 El amplio espectro de aplicación terapéutica que ofrecen los hidrox-triglicéridos, de la presente invención y para uso según la presente invención, hace posible asumir de manera generalizada que estos lípidos confieren propiedades estructurales específicas a las membranas que permiten la actividad correcta de los procesos llevados a cabo en, y por, dichas membranas en las células. Para decirlo de otra manera, los hidrox-triglicéridos de la invención, y para uso según la presente invención, pueden ser usados eficazmente para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad cuya etiología esté relacionada con, o bien alteraciones en los niveles, la composición, la estructura, o de cualquier otro tipo de característica molecular o supramolecular, de los lípidos de las membranas biológicas, o bien con una regulación alterada de la señalización celular como consecuencia de dichas alteraciones en dichos lípidos presentes en las membranas biológicas. Asimismo, el efecto de estos hidrox-triglicéridos está relacionado con los niveles circulantes de los lípidos plasmáticos o el metabolismo de los lípidos. En resumen, los hidrox-triglicéridos de la presente invención, y para uso según la presente invención, son capaces de regular de manera positiva (prevenir y/o curar) alteraciones relacionadas con lípidos corporales.

35 El amplio espectro de aplicación terapéutica que ofrecen los hidrox-triglicéridos de la presente invención, y para uso según la presente invención, (véanse los ejemplos 2 a 4 y las **figuras 2 a 5 y 7**) está justificado por diversos fenómenos. En primer lugar, la ingesta de aceites y mantequillas con triglicéridos naturales que pueden tener efectos positivos o negativos para la salud se manifiesta a través de múltiples factores. Por ejemplo, la ingesta de aceite de oliva (rico en triglicéridos con un alto contenido en restos acilo monoinsaturados) tiene una repercusión positiva en la salud cardiovascular (Escribá *et al.*, 2003), protege contra la obesidad (Peñalvo *et al.*, 2012), contra las dislipemias (Kimura *et al.*, 2013), previene el desarrollo de la diabetes (Perona *et al.*, 2007), reduce la incidencia de cáncer (Barone *et al.*, 2014), etc. Cuando se ingiere un determinado tipo de triglicérido natural (no hidroxilado), este último se distribuye por todo el organismo y da lugar a la regulación de las especies de lípidos de las membranas celulares de todos los órganos. Por este motivo, tanto ciertos aceites naturales, como los hidrox-triglicéridos de la presente invención, y para uso según la presente invención, penetran en todas las células y se integran en las membranas celulares (véase la **figura 8**) produciendo un efecto positivo sobre diversos tipos de patologías.

40 En segundo lugar, los cambios en los niveles de lípidos que se producen como consecuencia de determinados procesos fisiológicos o patológicos (como la aclimatación al agua fría en peces poiquilotermos) afectan prácticamente a todas las células del organismo (Buda *et al.*, 1994). Este resultado indica que hay un efecto coordinado de los lípidos en todas las células del organismo y que las modificaciones en los lípidos regulan todas las células en la misma dirección, ya sea con efectos positivos o negativos. Finalmente, los triglicéridos pueden ser almacenados o degradados para producir energía. De hecho, estas moléculas constituyen combustibles celulares excepcionales, lo que significa que el uso directo de aceites no modificados tiene un impacto modesto sobre la salud. En este sentido, diversas enzimas, tales como lipoproteína lipasa, son capaces de metabolizar los triglicéridos, liberando ácidos grasos que se metabolizarían a través de la β -oxidación. Sin embargo, el bloqueo de su degradación, a través de modificaciones estructurales como las que aparecen en la presente invención, y para uso según la presente invención, (hidroxilación), permite la permanencia de estas moléculas de manera prolongada, tanto en suero como en membranas, permitiendo así su acción terapéutica (véanse las **figuras 8 y 9**). Además, los restos acilo que se obtienen en la degradación (lentamente: **figura 9**) de los hidrox-triglicéridos de la presente invención, y para uso según la presente invención, no se pueden metabolizar a través de la β -oxidación, sino a través de un proceso mucho más lento, la α -oxidación (Foulon *et al.*, 2005). Por este motivo, los hidrox-triglicéridos usados en la presente invención producen una amplia gama de efectos positivos para la salud en general y para la prevención y el tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, sin efectos secundarios observables. Así, los

hidroxi-triglicéridos de la presente invención, y para uso según la presente invención, presentan modificaciones con respecto a los triglicéridos naturales para ralentizar su metabolismo, aumentando el tiempo de su presencia en el organismo y, a través de esto, su efecto terapéutico. Ha sido posible confirmar este metabolismo más lento de manera experimental (**figura 9**).

5 El amplio espectro de aplicación terapéutica ofrecido por los hidroxi-triglicéridos de la presente invención, y para uso según la presente invención, permite suponer de manera generalizada que estos lípidos dan a las membranas propiedades estructurales específicas que permiten la correcta actividad de los procesos llevados a cabo en y por dichas membranas. De hecho, el mecanismo de acción de estas moléculas (basado en la regulación de la
10 composición y la estructura de las membranas biológicas) es diferente al de la mayoría de los fármacos usados para tratar patologías humanas (basados en la interacción con proteínas, en la mayoría de los casos, o ácidos nucleicos). Por este motivo, pueden ser usados en terapias de combinación en las que se usa uno de los compuestos de la presente invención, y para uso según la presente invención, y además, al menos, otra molécula (principio activo y/o excipiente) pudiendo resultar mucho más eficaz que la monoterapia con sólo uno de los compuestos.

15 Los hidroxi-triglicéridos de la invención, y para uso según la presente invención, pueden ser administrados independientemente o ser formulados en composiciones farmacéuticas o nutracéuticas en las que son combinados con excipientes. Por tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica y/o nutracéutica, que comprende a) al menos un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y b) al menos un
20 excipiente. Al mismo tiempo, la presente invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica y/o nutracéutica, como la descrita anteriormente, que comprende mezclar a) al menos un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y b) al menos un excipiente.

25 Dicho excipiente puede ser seleccionado entre aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, portadores, antioxidantes, compactadores, estabilizadores, etc. y combinaciones de los mismos. Asimismo, los hidroxi-triglicéridos de la descripción pueden formar parte de composiciones farmacéuticas o nutracéuticas, en combinación con otros principios activos. En una realización preferida, la composición farmacéutica y/o nutracéutica de la presente invención comprende al menos dos
30 compuestos diferentes de fórmula I, tal como se describe en las reivindicaciones 1 a 6. Para los fines de la presente descripción, el término nutracéutico se define como un compuesto que se ingiere periódicamente durante las comidas o como complemento de las mismas y que sirve para prevenir o revertir enfermedades, en este caso, cuya etiología está relacionada con alteraciones en los lípidos de la membrana celular.

35 Finalmente, la presente descripción se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento terapéutico de al menos una enfermedad en seres humanos y animales cuya etiología común está relacionada con alteraciones estructurales y/o funcionales de los lípidos ubicados en las membranas celulares o que circulan en el plasma, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I de la presente descripción, como el descrito anteriormente.

40 Además, la presente descripción se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad en seres humanos y animales que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I, como se describe en el presente documento, o al menos una composición farmacéutica y/o nutracéutica también similar a la descrita en el presente documento.

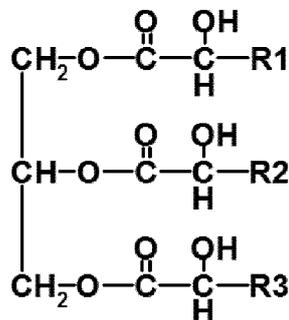
45 Otra realización de la descripción es un método para la prevención y/o el tratamiento de un paciente con al menos una enfermedad seleccionada de entre: cáncer, enfermedades metabólicas/cardiovasculares y/o enfermedades neurológicas/inflamatorias, en el que la al menos una enfermedad se selecciona de entre:

50 a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino y/o cáncer neuroendocrino;

b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: tensión arterial alta, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad y/o diabetes; y/o

55 c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto,

que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I:



I

5 o al menos una composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I, en el que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados que comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 dobles enlaces, preferiblemente en la que **R1**, **R2** y **R3** se eligen de entre $-(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$ [TGM0], $-(\text{CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_1\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_3$ [TGM1], $-(\text{CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [TGM2], $-(\text{CH}_2)_6\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [TGM3A], $-(\text{CH}_2)_3\text{-(CH=CH-CH}_2)_3\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [TGM3G], $-(\text{CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_4\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$ [TGM4], $-(\text{CH}_2)_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_5\text{-CH}_3$ [TGM5], y $-\text{CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2)_6\text{-CH}_3$ [TGM6] y $\text{R1} = \text{R2} = \text{R3}$.

15 Adicionalmente, la presente descripción se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento terapéutico de al menos una enfermedad en seres humanos y animales que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I de la presente descripción, según lo descrito anteriormente, o al menos una composición farmacéutica y/o nutracéutica según lo descrito anteriormente. En una realización preferida del método dicha al menos una enfermedad se selecciona de cánceres, patologías metabólicas/cardiovasculares y/o patologías neurológicas/inflamatorias, más preferiblemente dicha enfermedad se selecciona de entre:

25 a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas y/u otros tumores cerebrales, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer neuroendocrino, mesoteliomas, tumores gonadales masculinos y/o femeninos, cáncer de cabeza y/o cuello, tumores de riñón y/o melanoma;

30 b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, aterosclerosis, arteriosclerosis, ataques al corazón, ictus, arritmia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y/u otras dislipidemias, obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico; y/o

35 c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión medular, enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto, depresión, ansiedad, dolor, esquizofrenia, insomnio, inflamación general y/o inflamación local, incluyendo uveítis, reumatismo, procesos inflamatorios derivados de artritis, artrosis y/o envejecimiento. En una realización incluso más preferible, dicha enfermedad se selecciona de entre:

40 a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino y/o cáncer neuroendocrino;

b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad y/o diabetes; y/o

45 c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto.

50 Para los fines de la presente descripción una "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende que significa aquella que revierte la enfermedad o la previene sin mostrar efectos secundarios adversos o, que, si los produce, son asumibles basándose en los criterios definidos por las agencias reguladoras en materia farmacéutica (básicamente, que el beneficio producido es mayor que el daño provocado; por ejemplo, episodios de náuseas serían asumibles en un paciente con cáncer con un pronóstico grave).

La administración de los hidroxitriglicéridos de la invención, y para uso según la presente invención, puede llevarse

a cabo por medio de cualquier vía, por ejemplo, enteral (a través del sistema digestivo), oral (a través de píldoras, cápsulas, granulados, emulsiones, comprimidos o jarabes), rectal (a través de supositorios o enemas), tópica (a través de cremas o parches), inhalados, mediante inyección parenteral, a través de inyección i.v., inyección intramuscular o inyección subcutánea, en la forma indicada anteriormente o cualquier otro tipo de forma farmacéuticamente aceptable, etc. Los aceites descritos en la presente invención, y para uso según la presente invención, tienen también la capacidad de ser administrados en forma oral, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o tópica, sin efectos secundarios aparentes a dosis nutracéuticas o farmacéuticas.

Por otra parte, la composición compuesta por un hidrox-triglicérido de la invención, y para uso según la presente invención, y por otro principio activo, es eficaz en la prevención y el tratamiento de las indicaciones mencionadas anteriormente. En otras palabras, en una realización preferida del método para la prevención y/o el tratamiento terapéutico de al menos una enfermedad en seres humanos y animales, de la descripción, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o al menos una composición farmacéutica y/o nutracéutica según la presente descripción, dicha al menos una enfermedad se selecciona de cánceres, patologías metabólicas/cardiovasculares y/o patologías neurológicas/inflamatorias. Más preferiblemente, dicha al menos una enfermedad se selecciona de entre:

a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas y/u otros tumores cerebrales, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer neuroendocrino, mesoteliomas, tumores gonadales masculinos y/o femeninos, cáncer de cabeza y/o cuello, tumores de riñón y/o melanoma;

b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, aterosclerosis, arteriosclerosis, ataques al corazón, ictus, arritmia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y/u otras dislipidemias, obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico; y/o

c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión medular, enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto, depresión, ansiedad, dolor, esquizofrenia, insomnio, inflamación general y/o inflamación local, incluyendo uveítis, reumatismo, procesos inflamatorios derivados de artritis, artrosis y/o envejecimiento.

En una indicación de mayor preferencia, dicha al menos una enfermedad se selecciona de entre:

a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino y/o cáncer neuroendocrino;

b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad y/o diabetes; y/o

c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto.

Ejemplos

Ejemplo 1: Método de síntesis de los 2-hidroxi-triglicéridos ejemplificado mediante la formación del 2-hidroxitriglicérido TGM1 de la invención.

A) Formación del ácido 2-hidroxi-octadecanoico protegido en el hidroxilo del carbono alfa con un grupo protector MOM (ácido 2-metoximetiloxo-octadecanoico, fórmula III en la **figura 1A**, donde R = el isómero *cis* de $-(CH_2)_6-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$ y OPG = $-OCH_2OCH_3$).

i) Formación del ácido.

Se cargan la sal de sodio del ácido 2 hidroxioctadecanoico, metil terc-butil éter (MTBE) y ácido clorhídrico 3M (HCl) en un reactor con agitación mecánica. Se agita hasta obtener una disolución transparente. Una vez obtenida la disolución transparente, se detiene la agitación y se separan las fases. La fase orgánica se concentra a vacío (rendimiento del 99%) para obtener ácido 2-hidroxi-octadecanoico en bruto.

ii) Esterificación

El ácido 2-hidroxi-octadecanoico en bruto [2-OHFA en la **figura 1A**, donde R = el isómero *cis* de $-(CH_2)_6-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$] se disuelve en una disolución de metanol (MeOH en ácido sulfúrico, H_2SO_4) y se calienta hasta 60°C. La reacción se detiene neutralizando con carbonato de sodio (Na_2CO_3). El producto en bruto obtenido se extrae con MTBE, se concentra a vacío y se obtiene el éster metílico del ácido 2-hidroxi-octadecanoico (rendimiento del 96%).

iii) Protección de OH

Se carga el éster metílico del ácido 2-hidroxi-octadecanoico en el reactor y se disuelve en tolueno. Se añaden clorometil metil éter (CMME) y ácido p-toluenosulfónico (pTSA) en la disolución. Se agita la reacción durante 60 minutos y se neutraliza con bicarbonato de sodio saturado (NaHCO₃). Se obtiene el éster metílico del ácido 2-metoximetiloxi-octadecanoico.

iv) Hidrólisis

Se carga el éster metílico del ácido 2-metoximetiloxi-octadecanoico en un reactor y se disuelve en tetrahidrofurano (THF). Se añade una disolución de hidróxido de potasio (KOH) en agua a esta disolución. Se calienta la disolución hasta 40°C durante 1 h. Se detiene la reacción con HCl (3M) y se extrae, a continuación se concentra la fase orgánica a vacío. Se obtiene el ácido 2-metoximetiloxi-octadecanoico [fórmula III en la **figura 1A**, donde R = el isómero *cis* de -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃ y OPG = -OCH₂OCH₃] (99% de rendimiento).

B. Formación del tri(2-metoximetiloxi-octadecenoil)glicerol [fórmula IV en la **figura 1B**, donde R = el isómero *cis* de -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃ y OPG = -OCH₂OCH₃].

En un reactor con un embudo de adición, termómetro y bajo una atmósfera inerte (con N₂), se añade ácido 2-metoximetiloxi-octadecanoico [fórmula III en la **figura 1A**, donde R = el isómero *cis* de -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃ y OPG = -OCH₂OCH₃], glicerol y 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Se disuelve todo en diclorometano (CH₂Cl₂) y se enfría hasta 5°C. Cuando la disolución se ha enfriado, se utiliza el embudo de adición para añadir la disolución de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en CH₂Cl₂. La reacción se calienta a reflujo (40°C) durante 2-3 días. La reacción se filtra sobre un lecho de celita y el sólido se lava con CH₂Cl₂. El líquido filtrado se lava con NaHCO₃ saturado, NH₄Cl saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un producto en bruto que contiene aproximadamente el 69% de triglicérido tri(2-metoximetiloxi-octadecenoil)glicerol [fórmula IV en la **figura 1B**, donde R = el isómero *cis* de -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃ y OPG = -OCH₂OCH₃]. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna para obtener dicho compuesto con una pureza del 90%.

C. Desprotección para obtener el tri(2-hidroxi-octadecenoil)glicerol [fórmula I en la **figura 1C**, donde R = el isómero *cis* de -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃].

Se disuelve triglicérido tri(2-metoximetiloxi-octadecenoil)glicerol [fórmula IV en la **figura 1B**, donde R = el isómero *cis* de -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃ y OPG = -OCH₂OCH₃] en acetona y agua y se añade para-toluenosulfonato de piridinio (ppts). Se calienta a reflujo durante 12 h. Se detiene la reacción, se evapora la acetona y se extrae con MTBE y H₂O. La fase orgánica se lava 3 veces con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y concentra a vacío. Se obtiene el hidrox-triglicérido, tri(2-hidroxi-octadecenoil)glicerol de la invención [fórmula I en la **figura 1C**, donde R = el isómero *cis* de -(CH₂)₆-CH=CH-(CH₂)₇-CH₃, = TGM1, véase la tabla 1] (90% de pureza). El rendimiento total del proceso fue del 70%.

Se usó el mismo procedimiento con las sales de sodio de los otros 2 ácidos grasos hidroxilados que comprenden los otros radicales acilo enumerados anteriormente para obtener los diferentes TGM enumerados en la **tabla 1**.

Ejemplo 2. Hidrox-triglicéridos para uso según la invención en la prevención y/o el tratamiento de cáncer.

Para estudiar si los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención tienen aplicaciones en la prevención y el tratamiento de procesos tumorales, se usaron dos modelos: *in vitro* e *in vivo*.

A) Modelo *in vitro*

Por un lado, se utilizaron células humanas de diferentes tipos de cáncer. Se incubaron las células a 37°C y 5% de CO₂ en aire, en medio de cultivo RPMI1640 o DMEM con suero fetal bovino (10%) y otros suplementos y en presencia o ausencia de los triglicéridos de la presente invención en diferentes concentraciones durante 72 horas. Fue posible observar que los hidrox-triglicéridos para uso según la invención tienen una alta eficacia contra el crecimiento de células tumorales humanas, pero no contra el crecimiento de células normales no tumorales (fibroblastos humanos, MRC5). De esta manera, las moléculas para uso según la invención presentaron eficacia para detener el crecimiento de cáncer de pulmón, glioma cerebral, neuroblastoma (sistema nervioso central), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pancreático, leucemias (linfomas y mielomas), cáncer de cuello uterino, cáncer de colon y cáncer de hígado, pero no presentaron una actividad destacable contra células no tumorales (MRC5) (**figura 2** y **tabla 2**).

Tabla 2. Efecto antitumoral de las moléculas de los hidrox-triglicéridos^a

	Trioleína	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
A549 (pulmón)	>500	121	29	2	43	39	0,9	4	1
NCI1975D (pulmón)	466	327	292	54	64	n.d.	10	14	21
SF767 (glioma)	>500	278	282	31	57	46	21	26	41
U87M (glioma)	>500	342	257	56	31	28	17	43	36
MDA-MB231 (mama)	381	254	128	57	116	187	36	18	9
PC3 (próstata)	>500	231	240	42	119	94	18	21	5
BXPC3 (páncreas)	>500	297	211	31	80	81	72	17	18
MIA-PaCa-2 (páncreas)	>500	283	144	77	142	123	43	23	29
Jurkat (leucemia linfoblástica)	492	176	32	67	95	174	151	9	25
HL-60 (leucemia mieloblástica)	>500	n.d.	243	114	58	42	32	13	6
HeLa (cuello uterino)	>500	199	184	147	164	75	6	19	12
HT-29 (colon)	>500	265	93	132	187	59	11	8	34
SH-SY5Y (neuroblastoma)	>500	253	129	74	39	154	27	29	7
HepG2 (carcinoma de hígado)	>500	326	87	25	42	187	22	52	30
MRC5 (no tumoral)	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500

^aLa inhibición del crecimiento corresponde a valores de CI_{50} (concentración micromolar) que reducen el número de células hasta el 50% tras 72 horas de incubación.
n.d.: no determinado.

En particular, la figura 2 muestra la inhibición del crecimiento de células de cáncer de pulmón humano (A549) producida por las moléculas de la invención (A) TGM1 (B) TGM2 (C) TGM4 y (D) TGM6 dependiendo de la concentración y el tiempo de incubación. Se realizaron experimentos similares con el resto de TGMs para uso según la invención en diferentes tipos de células tumorales (véase la **tabla 2**). Dicha **tabla 2** muestra los valores de CI_{50} de cada uno de los hidrox-triglicéridos frente al crecimiento celular de diversos tipos de cáncer. El valor de CI_{50} es la concentración que reduce a la mitad el número de células tumorales. Tal como puede apreciarse a partir de la tabla, los hidrox-triglicéridos (TGM) son capaces de inhibir el crecimiento de células tumorales con alta potencia. En cambio, los triglicéridos naturales, como la trioleína (triglicérido principal del aceite de oliva), tienen una potencia baja o nula para inhibir el crecimiento de células tumorales.

Estos resultados explican el hecho de que el aceite de oliva y otros aceites naturales tienen un efecto preventivo contra el desarrollo de ciertos tipos de tumores, pero carecen de un efecto terapéutico, una vez que el cáncer se ha desarrollado. En cambio, los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención tienen una alta eficacia antitumoral, tal como demuestran estos y otros resultados mostrados más adelante. Tanto en el caso del triglicérido natural (trioleína) como en el caso de los hidrox-triglicéridos, no se observa un efecto inhibitor relevante sobre el crecimiento de células normales no tumorales (células MRC-5). Estos datos justifican la ausencia de toxicidad que todas estas moléculas tienen a dosis terapéuticas.

B) Modelo *in vivo*

Por otra parte, para confirmar la eficacia antitumoral de los hidroxi-triglicéridos *in vivo*, se usaron ratas inmunosuprimidas desnudas {[CrI:Nu(lco)-Fox1]Nu/Nu} en las que se implantaron células humanas de cáncer de pulmón no microcítico mediante inyección (5x10⁶ células A549 por animal). El tamaño de los tumores se midió por primera vez 10 días después de implantar las células tumorales humanas, una vez que los tumores se hicieron visibles. A partir de ese momento, se trató a los animales con vehículo (agua: control) o con 400 mg/kg (oral, una vez al día) de trioleína (TO) o de los diferentes hidroxi-triglicéridos indicados anteriormente (**tabla 1**) y el volumen de los tumores se monitorizó durante 28 días. La **figura 3** muestra el volumen final del tumor (mm³) medido con un medidor de calibre Vernier digital. El volumen de los tumores se calculó usando la siguiente ecuación:

$$v = w^2 \times l / 2$$

donde **v** es el volumen del tumor, **w** es la anchura y **l** es la longitud del mismo. El número de animales en todos los grupos fue de 8. Tal como puede apreciarse en la figura 3, la inhibición del crecimiento tumoral producida por el triglicérido natural, trioleína, es modesta, mientras que el efecto antitumoral de los hidroxi-triglicéridos para uso según la presente invención es muy marcado y significativo (P <0,01): en todos los casos, fue posible observar que las moléculas de la invención redujeron el volumen de los tumores sin matar a los animales, lo que demuestra que son eficaces para el tratamiento del cáncer. Además de inducir reducciones significativas en los tumores, estas moléculas pueden administrarse por vía oral y carecen de toxicidad relevante a dosis terapéuticas, ya que no producen efectos tóxicos en células no tumorales o en los animales de prueba. Estos resultados establecidos en las **figuras 2 y 3** y en la **tabla 2** indican claramente que los hidroxi-triglicéridos para uso según la presente invención son eficaces para el tratamiento y la prevención de diferentes tipos de cáncer a través de enfoques nutracéuticos y farmacéuticos.

Ejemplo 3. Hidroxi-triglicéridos para uso según la invención en la prevención y/o el tratamiento de patologías metabólicas y cardiovasculares.

Las patologías metabólicas y cardiovasculares están estrechamente relacionadas. La sobrealimentación que caracteriza a nuestra sociedad no solo genera problemas de obesidad y exceso de peso. También está vinculada con la aparición de diabetes, dislipidemia, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, arteriosclerosis, ictus, etc. Todas estas patologías aumentan el riesgo de muerte prematura e incluso pueden causar la muerte. En este sentido, ciertos aceites naturales muestran cierta eficacia contra este tipo de patologías, pero su potencia es limitada. En cambio, las moléculas de la invención tienen un efecto importante contra el desarrollo de este tipo de patologías. Para poder estudiar los efectos de los compuestos para uso en la prevención y el tratamiento de patologías metabólicas y cardiovasculares según la presente invención, se usaron ratas hipertensas (cepa SHR, ratas espontáneamente hipertensas). Estas ratas presentan obesidad, tensión arterial alta, dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), diabetes, síndrome metabólico y otros problemas de salud relacionados.

A) Efecto de los compuestos para uso según la invención sobre la presión sanguínea.

Las ratas hipertensas de la cepa SHR (ratas espontáneamente hipertensas) con un peso aproximado de 300 gramos se trataron con el compuesto TGM1 de la presente invención, y para uso según la presente invención, durante 9 días (400 mg/kg, cada 12 h, p.o.). La presión sistólica se midió antes de comenzar el tratamiento (basal) y 9 días después. En estos animales con una patología metabólica/cardiovascular, este tratamiento con el compuesto TGM1 de la presente invención, y para uso según la presente invención, produjo caídas en la tensión arterial de aproximadamente 25 mmHg, mientras que los tratamientos de 14 días con 600 mg/kg de TGM1 indujeron caídas aún mayores en la tensión arterial sistólica de hasta 37 mmHg para TGM1 y hasta 52 mmHg para el compuesto TGM6 de la presente invención, y para uso según la presente invención, (**figura 4 y tabla 3**). Este efecto hipotensor indica claramente que las moléculas de esta invención tienen un alto potencial para la prevención y el tratamiento de patologías cardiovasculares, y que los TGM para su uso según la presente invención pueden usarse para la prevención y el tratamiento de hipertensión a nivel nutracéutico y farmacéutico.

Tabla 3. Efecto de los hidroxi-triglicéridos para el uso según la invención sobre la tensión arterial sistólica

	Control	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
Δ SP (mmHg) ^a	-4	-8	-37	-41	-28	-21	-43	-40	-52

^aCambio en la tensión arterial sistólica en ratas hipertensas (SHR) al inicio del tratamiento (valor basal) y después de 14 días de tratamiento con 600 mg/kg (cada 12 horas, p.o.). El valor basal promedio para la tensión sistólica en estos animales fue de 216 mmHg.

B) Efecto de los compuestos para uso según la invención sobre los niveles de glucosa.

Al mismo tiempo, se llevó a cabo una investigación sobre la eficacia de los hidroxi-triglicéridos para controlar los

altos niveles de glucemia en ratas SHR y, por tanto, para prevenir o curar la diabetes. Se trataron ratas hipertensas (SHR) con un peso aproximado de 300 gramos con el compuesto TGM1 de la presente invención, y para uso según la presente invención, durante 9 días (400 mg/kg, cada 12 h, p.o.). La glucosa plasmática se midió antes de comenzar el tratamiento (basal) y 9 días después. En todos los casos, las mediciones en plasma se realizaron en ratas mantenidas en ayunas durante 12 horas. De esta manera, después de 9 días de tratamiento, los niveles de glucosa en sangre se redujeron hasta en más del 25% con las moléculas para uso según la invención (**figura 5** y **tabla 4**).

Tabla 4. Efecto de los hidroxitriglicéridos para su uso según la invención sobre los niveles de glucosa en plasma

	Control	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
ΔG (mg/dl) ^a	-1	-4	-20	-7	-14	-9	-5	-13	-16

^aCambio en los niveles de glucosa desde el inicio del tratamiento (valor basal) y después de 9 días de tratamiento con 400 mg/kg (cada 12 horas, p.o.).

Por tanto, las ratas SHR tienen niveles de glucosa en sangre más altos que los presentados por ratas normales, y este estado diabético puede ser regulado mediante los TGM para uso según la presente invención. Estos resultados demuestran claramente que los TGM para uso según la presente invención son capaces de regular el índice glucémico, normalizando altos valores de glucosa en sangre. A través de esto, estos resultados demuestran que los hidroxitriglicéridos son eficaces para la prevención y el tratamiento de diabetes, a través de enfoques nutracéuticos y farmacéuticos.

C) Efecto de los compuestos para uso según la invención sobre los niveles de colesterol y lípidos.

Además, se usaron ratas SHR para investigar la eficacia de los hidroxitriglicéridos para la prevención y el tratamiento de las dislipidemias. Por un lado, los tratamientos con diferentes dosis orales y duraciones dieron lugar a reducciones en los niveles plasmáticos de colesterol total, y sus fracciones, en animales de prueba (**tablas 5** y **6**). Estas reducciones fueron notables y significativas, haciendo que los valores plasmáticos del colesterol retornaran a los valores encontrados en animales sin trastornos metabólicos/cardiovasculares. Estos resultados indican que las moléculas para uso según la presente invención son útiles para la prevención y el tratamiento de hipercolesterolemia.

Tabla 5. Efecto del compuesto TGM1 para uso según la presente invención sobre los niveles de colesterol en plasma

	Control	TGM1
Colesterol total (mmHgmg/dl) ^a	72,77 ± 4,908	49,11 ± 3,084
HDL (mmHgmg/dl)	44,81 ± 1,522	33,44 ± 2,251
LDL (mmHgmg/dl)	3,788 ± 0,3189	3,644 ± 0,3244

^aValores plasmáticos de colesterol total y de formas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el plasma de ratas de control SHR y tratadas con TGM durante 14 días (600 mg/kg, 12 h, p.o.).

Tabla 6. Efecto de los hidroxitriglicéridos para uso según la presente invención sobre los niveles de colesterol total en plasma

	Control	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
Chol (mg/dl) ^a	79,3 ± 3	62,2 ± 3	55,5 ± 2	51,7 ± 2	49,8 ± 2	65,1 ± 4	72,7 ± 2	58,4 ± 3	48,9 ± 3

^aNiveles de colesterol en plasma en ratas SHR control y tratadas con TGM durante 6 días (400 mg/kg, p.o.).

De manera similar, los tratamientos orales con los hidroxitriglicéridos para uso según la presente invención redujeron los niveles de triglicéridos en el plasma de ratas SHR (**tabla 7**). Estos resultados demuestran que las moléculas para su uso según la presente invención son útiles para la prevención y el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Además, junto con los efectos de los hidroxitriglicéridos sobre los niveles de colesterol mostrados anteriormente, estos resultados muestran que las moléculas para uso según la presente invención pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento de dislipidemias en general.

Tabla 7. Efecto de los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención sobre los niveles de triglicéridos en plasma

	Control	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
TG (mg/dl) ^a	84,2 ± 6	69,7 ± 7	51,6 ± 4	61,7 ± 3	54,8 ± 4	64,1 ± 5	69,3 ± 3	56,2 ± 3	49,4 ± 4

^aCambio en los niveles de triglicéridos en plasma de ratas control SHR y tratadas con TGM durante 6 días (400 mg/kg, p.o.).

5 D) Efecto de los compuestos para uso según la invención sobre el peso corporal.

Finalmente, los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención indujeron reducciones en el peso corporal de ratas SHR después de dos semanas de tratamiento oral (**tabla 8**). Estos resultados demuestran que las moléculas para uso según la presente invención son útiles para la prevención y el tratamiento de obesidad y exceso de peso.

Tabla 8. Efecto de los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención sobre el peso corporal

	Control	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
Δ Peso (g) ^a	+3,7 ± 2	-4 ± 2	-22 ± 5	-32 ± 6	-14 ± 4	-12 ± 3	-25 ± 5	-9 ± 3	-19 ± 4

^aCambio en el peso (gramos) de ratas de control SHR y tratadas con TGM durante 14 días después de administrar el vehículo (control) o los hidrox-triglicéridos (600 mg/kg, 12 h, p.o.). El peso basal promedio de los animales fue de 342 gramos.

15 El síndrome metabólico es una enfermedad caracterizada por la concurrencia de diversos estados patológicos metabólicos y cardiovasculares, que incluyen obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes, etc. (Kaur, 2014). Actualmente, las posibilidades de tratamiento del síndrome metabólico son limitadas, ya que los medicamentos habitualmente se aplican para cada uno de los síntomas que presenta el paciente. La eficacia demostrada por los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención, para reducir el peso corporal, la tensión arterial alta, los niveles de glucosa, el colesterol y triglicéridos, demuestra que las moléculas para uso según la presente invención pueden ser herramientas de gran valor para la prevención y el tratamiento de síndrome metabólico.

25 El conjunto de problemas de salud que aparecen en ratas SHR y otras variedades de ratas demuestran que las patologías metabólicas y cardiovasculares están relacionadas. Puesto que en la actualidad cada síntoma se trata por separado, los pacientes que tienen patologías metabólicas y cardiovasculares reciben una gran cantidad de medicamentos que pueden poner en peligro la salud de su hígado. Los hidrox-triglicéridos han demostrado ser eficaces contra todos los trastornos metabólicos cardiovasculares estudiados. Por este motivo, es posible concluir que las moléculas para uso según la presente invención son eficaces para prevenir y tratar enfermedades de naturaleza metabólica y cardiovascular, tales como, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, arteriosclerosis, accidentes cerebrovasculares, ictus, arritmia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y otras dislipidemias, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, etc., a través de enfoques farmacéuticos y nutracéuticos.

35 **Ejemplo 4. Hidrox-triglicéridos para uso según la invención en la prevención y/o tratamiento de patologías neurodegenerativas.**

Las patologías neurodegenerativas incluyen diversos tipos de trastornos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, diferentes tipos de demencia, diferentes tipos de esclerosis, enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD), dolor neuropático, lesión medular, envejecimiento, etc. Numerosas enfermedades neurológicas tienden a producir inflamación y, en la dirección opuesta, la inflamación produce problemas neurológicos de diversos tipos, principalmente dolor. El hecho de que ciertas enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, den lugar a procesos inflamatorios, es notorio e incluso se ha demostrado que esta enfermedad se produciría, en parte, por procesos inflamatorios (Krstic y Knuesel, 2013; Liu y Chan, 2014). En la mayoría de los casos de procesos neurodegenerativos, se han encontrado alteraciones en los niveles de lípidos de la membrana (Mielke y Lyketsos, 2010). Los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención tienen la capacidad de restablecer el equilibrio lipídico en las membranas de las neuronas y, a través de esto, contribuir a la prevención y tratamiento de estas patologías.

50 A) Efecto de los compuestos para su uso según la invención sobre la actividad de la enzima de ramificación de glucógeno 1 (GBE1).

Ha sido posible observar que las moléculas para uso según la presente invención son capaces de regular la actividad de la enzima de ramificación de glucógeno 1 (GBE1) y su unión a las membranas (**tabla 9**). Las

alteraciones en esta enzima dan lugar a un proceso neurodegenerativo conocido como APBD (Kakhlon *et al.*, 2013). Se ha descrito que una modificación de la tirosina en la posición 329 de esta enzima (Y329S) provoca una reducción en la actividad de GBE1. Esto da lugar a una ramificación inferior del glucógeno, que precipita formando cuerpos de glucosa que interfieren con la actividad celular (Kakhlon *et al.*, 2013). Esto da lugar a problemas en la función de ciertos órganos, a problemas motores y, en algunos casos, a deterioro cognitivo. Se ha podido verificar que los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención son capaces de regular la unión de GBE1 nativo (tipo natural, tn) y con la variante Y329S a las membranas y aumentar la actividad de la forma Y329S, que es muy baja en condiciones normales (**tabla 9**). Por este motivo, las moléculas para uso según la presente invención son eficaces para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de cuerpos de poliglucosano, APBD.

Tabla 9. Efecto de los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención sobre la enzima GBE1

	Control	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
Actividad GBE1wt ^a	100 ± 3	95 ± 12	89 ± 10	72 ± 5	88 ± 2	69 ± 7	31 ± 4	24 ± 2	33 ± 3
Actividad Y329S ^a	13 ± 2	20 ± 2	7 ± 1	11 ± 2	10 ± 2	9 ± 4	4 ± 1	16 ± 3	5 ± 1

^aActividad de la enzima purificada. (nmol/min.ng de proteína pura) en presencia de membranas de PC con los TGMs de la invención (20% en moles). La actividad de la enzima no mutada (GBE1) se considera que es del 100% (0,76 nmol/min.ng de proteína).

B) Efecto de los compuestos para uso según la invención sobre la enfermedad de Alzheimer en ratas.

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa que provoca un deterioro cognitivo de sus pacientes y una pérdida gradual de su calidad de vida. Esta enfermedad tiene un alto coste social y clínico, y también afecta indirectamente a los familiares de los enfermos. Su incidencia se duplica cada 4-5 años a partir de los 60 años, afectando a aproximadamente un tercio de las personas mayores de 80 años. Se ha observado que en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer hay alteraciones de los lípidos que afectarían a los niveles de fosfatidiletanolamina y de los ácidos grasos insaturados (Guan *et al.*, 1999). Además, el proceso neurodegenerativo está asociado a un proceso inflamatorio en el cerebro, que aceleraría la muerte de las neuronas (Hoozemans *et al.*, 2011).

Para estudiar la enfermedad de Alzheimer, se usó un modelo de rata transgénica con 5 mutaciones que aparecen en el Alzheimer familiar humano (simbolizado como Tag y abreviado como Tg). Este modelo de Alzheimer es muy grave y los animales ya muestran un déficit cognitivo a los 2 meses de edad. Para llevar a cabo este experimento, se utilizaron y trataron ratas jóvenes (de 3 meses de edad) y ratas envejecidas (de 10 meses de edad) durante 3 meses con los hidrox-triglicéridos de la presente invención (50 mg/kg día, p.o.). Las ratas se sometieron a una dieta baja en calorías para que tuvieran hambre y realizaran una prueba en un laberinto radial, en el que se colocó alimento en 4 de los 8 brazos del dispositivo (asimétricamente), cuantificando el número de errores cometidos hasta que se completó el ejercicio. El número de errores cometidos por las ratas durante la primera semana de las pruebas se consideró el 100%.

En este sentido, los tratamientos con hidrox-triglicéridos permiten la normalización de los lípidos de las membranas neuronales y reducen la neuroinflamación (relacionada con la aparición de placas seniles), lo que da lugar a la recuperación de los parámetros cognitivos de las ratas transgénicas con Alzheimer humano originado por la presencia de 5 mutaciones características del Alzheimer familiar humano. En estos animales, los hidrox-triglicéridos para uso según la presente invención produjeron mejoras en los parámetros cognitivos tanto en los animales jóvenes con Alzheimer incipiente como en las ratas envejecidas con un estado patológico avanzado (**figura 7 y tabla 10**). Por ejemplo, en ratas jóvenes y envejecidas es posible apreciar a partir de la **figura 7A** cómo el compuesto TGM6 de la invención y para uso según la presente invención no solo mejoró significativamente los resultados cognitivos del ejercicio, sino que incluso produjo mejoras en la ejecución del mismo a lo largo del tiempo (reducción en el número de errores por debajo del 100%). De manera similar, el resto de TGMs para uso según la presente invención también produjo mejoras significativas en la ejecución de la prueba cognitiva (**tabla 11**) lo que significa que la recuperación cognitiva con algunas de estas moléculas fue total, observando valores cognitivos similares a los de los animales sanos (100%).

Tabla 10. Efecto de los hidrox-triglicéridos para su uso según la presente invención sobre los parámetros cognitivos de ratas con Alzheimer

	Control	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
Errores (%) ^a	207,6	153,1	128,9	143,2	134,5	156,8	101,0	121,3	84,7

^aErrores cometidos en el laberinto radial por ratas Tag (con Alzheimer) antes de completar el ejercicio. Cada grupo de prueba tenía 8 animales y se indica el porcentaje. El valor del 100% corresponde a animales sanos sin Alzheimer.

Los animales de control se trataron con vehículo (solución salina) y el resto con 50 mg/kg (p.o.) al día del compuesto indicado.

5 C) Efecto de los compuestos para uso según la invención sobre parámetros cognitivos y supervivencia en moscas *Drosophila melanogaster* con genes de la enfermedad de Alzheimer.

10 Para investigar el efecto de los TGMs para uso según la invención sobre los parámetros cognitivos y el envejecimiento, se usó otro modelo de la enfermedad de Alzheimer en moscas *Drosophila melanogaster* con alteraciones genéticas correspondientes al Alzheimer humano. Las moscas usadas fueron la primera generación (F1) del cruce de moscas UAS-A β Tau humana 2N4R (reserva 33771) con moscas *elav-GAL4^{c155}* (reserva 8760). Este modelo que sobreexpresa las dos proteínas típicas de la enfermedad de Alzheimer es complementario al modelo descrito anteriormente y es muy conveniente, ya que estos animales tienen una vida de aproximadamente 1 mes y es posible añadir los compuestos al alimento de las larvas para observar el efecto preventivo de los mismos durante toda su vida. Además, permite observar el efecto sobre el envejecimiento y la esperanza de vida de estos animales (supervivencia a lo largo del tiempo).

20 En este sentido, las moscas con Alzheimer humano (F1) presentan un mayor deterioro cognitivo en comparación con la variedad de mosca "Oregon", que son los controles sanos. Para evaluar el efecto de los hidroxi-triglicéridos para uso según la invención, cada uno de los TGMs (100 μ M) fue añadido al alimento consumido por estos animales. Fue posible observar un efecto positivo de los mismos en la prueba de geotaxia de escalada (**figura 7B** y **tabla 11**). En esta prueba, se investigó la actividad motora conductual en 25 moscas tratadas con vehículo o uno de los TGMs. En este estudio, las moscas se introdujeron en un cilindro de vidrio con una abertura cerrada con una esponja para que pudiera entrar aire. Las moscas se llevaron al suelo (parte inferior) de la tubería dándole un fuerte golpe sobre una mesa y su comportamiento se cronometró durante 20 segundos. Una vez que terminó este tiempo, se contó el número de moscas que habían pasado (cruzado) una marca a 15 cm del fondo (prueba de geotaxia). Habitualmente, más del 90% de las moscas jóvenes sanas pasaron la línea en el plazo de 20 segundos. Sin embargo, con el envejecimiento o con la enfermedad de Alzheimer, la actividad motora conductual (porcentaje de moscas que cruzó la línea) disminuyó, en comparación con las moscas normales. En este contexto, los tratamientos con los hidroxi-triglicéridos para uso según la presente invención evitaron este deterioro cognitivo asociado con el Alzheimer, haciendo que la capacidad cognitiva de las moscas enfermas fuera similar a la de las moscas sanas. En particular, el tratamiento con el compuesto TGM6 de la invención, y para uso según la presente invención, indujo una recuperación en los parámetros cognitivos, haciendo que la prueba de escalada sea prácticamente indistinguible de la observada en moscas normales (**figura 7B**). Este efecto positivo sobre los parámetros cognitivos en las moscas también se demostró mediante otros TGMs para uso según la presente invención (**tabla 11**). De hecho, en el grupo de control con Alzheimer, ninguna mosca cruzó la línea a los 23 días de edad. En este sentido, los diferentes hidroxi-triglicéridos para uso según la presente invención indujeron aumentos marcados en los valores de prueba de geotaxia, con aumentos en los valores cognitivos que alcanzaron hasta 36 días, el 50% más en la vida de las moscas con Alzheimer (**tabla 11**).

40 **Tabla 11. Efecto de los hidroxi-triglicéridos para uso según la presente invención sobre los parámetros cognitivos de *D. melanogaster* con enfermedad de Alzheimer**

	Control	TGM0	TGM1	TGM2	TGM3A	TGM3G	TGM4	TGM5	TGM6
Geotaxia (%) ^a	23	25	32	29	36	29	35	26	28
Supervivencia (d) ^b	28	30	45	33	40	31	44	31	39

^aEdad (días) en que los animales mostraron una geotaxia de cero (ninguna mosca pasa la línea marcada en el tubo).

^bEdad (días) en que murieron todos los animales del grupo.

45 Estos resultados demuestran que los compuestos para uso según la presente invención son eficaces para la prevención y el tratamiento de los efectos negativos del envejecimiento, en general, y de la enfermedad de Alzheimer, en particular. Por otro lado, la supervivencia de moscas *D. melanogaster* con enfermedad de Alzheimer fue de 28 días, en promedio. El tratamiento con los hidroxi-triglicéridos para uso según la presente invención produjo aumentos en la esperanza de vida de hasta 45 días, en otras palabras, de más del 50% en referencia a los animales de control. Estos resultados demuestran que la reducción en los procesos neurodegenerativos da lugar a un aumento marcado en la esperanza de vida de los animales, por lo que puede considerarse que las moléculas para uso según la presente invención son eficaces para el tratamiento del envejecimiento fisiológico y patológico. Por tanto, estos resultados demuestran que los compuestos para uso según la presente invención son eficaces para la prevención y el tratamiento de problemas neurológicos en general y enfermedad de Alzheimer, en particular.

55 **Ejemplo 5. Efecto de los hidroxi-triglicéridos de la invención sobre la estructura de la membrana.**

Este experimento muestra las propiedades biofísicas de la membrana sin TGM o con TGM con estudios de difracción de rayos X (ángulo pequeño, SAXS) de palmitoil-oleoil fosfatidiletanolamina en ausencia o presencia del

5% en moles de los compuestos TGM1, TGM2, TGM4 o TGM6 de la invención, y para uso según la presente invención (**figura 6**). Tal como se puede apreciar, la presencia de TGMs induce una reducción muy importante en la tensión superficial lateral, que es evidente por la reducción en el valor de la temperatura de transición de lamelar a hexagonal (L-a-H_{II}), que a su vez indica un aumento en la propensión no laminar: **tabla 12**). Este efecto tiene una importante repercusión sobre la funcionalidad de la membrana, ya que esta estructura permite el anclaje de ciertas proteínas de membrana necesarias para la señalización celular. Por este motivo, puede decirse que los TGMs de la invención tienen un efecto positivo sobre la señalización celular porque permiten la propagación de señales celulares que se pierden en asociación con una amplia variedad de enfermedades. Este efecto mostrado sobre la estructura de la membrana explica en parte por qué ciertos aceites, tales como aceite de oliva o aceite de pescado, tienen propiedades beneficiosas importantes para la prevención de diversas enfermedades, tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares/metabólicas y enfermedades neurológicas/neurodegenerativas. La **figura 6** y la **tabla 12** muestran claramente cómo todos los TGMs tienen un efecto similar, aunque con matices menores en cada caso. El efecto sobre la transición sólido-líquido (T_m) y la transición laminar a hexagonal (T_H) se midió en membranas de palmitoil-oleoil fosfatidiletanolamina (POPE) mediante difracción de rayos X en ausencia de (control de POPE) o presencia del 1% en moles de cada uno de los TGMs indicados.

Tabla 12. Temperaturas de transición de POPE con el 1% en moles de TGM

	T _m (°C)	T _H (°C)	Efecto sobre t _H
Control de POPE	23,6 ± 0,2	69,1 ± 0,5	-----
+ TGM0 al 1% en moles	22,7 ± 0,2	68,3 ± 0,6	↓1°C
+ TGM1 al 1% en moles	23,8 ± 0,3	66,0 ± 0,9	↓3°C
+ TGM2 al 1% en moles	23,6 ± 0,3	62,0 ± 1,1	↓7°C
+ TGM3A al 1% en moles	23,4 ± 0,2	63,0 ± 1,1	↓6°C
+ TGM3G al 1% en moles	23,3 ± 0,3	63,6 ± 1,1	↓5°C
+ TGM4 al 1% en moles	23,2 ± 0,2	64,6 ± 0,8	↓5°C
+ TGM6 al 1% en moles	23,3 ± 0,2	64,9 ± 0,9	↓4°C

Por tanto, en la presente invención, se ha demostrado la eficacia de los hidrox-triglicéridos, que fueron utilizados con éxito en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades cuya etiología común se basa en las alteraciones del perfil lipídico plasmático, así como en la estructura y/o función de los lípidos ubicados en la membrana celular. En consecuencia, las intervenciones en la estructura y función de las membranas biológicas, a través de las moléculas abarcadas en la presente invención, pueden modificar eficazmente ciertas funciones celulares con el resultado neto de prevenir y/o revertir un determinado proceso patológico.

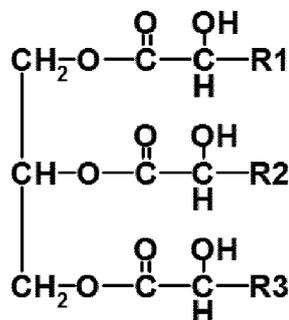
Bibliografía

1. Barone, M., Notarnicola, M., Caruso, M.G., Scavo, M.P., Viggiani, M.T., Tutino, V., Polimeno, L., Pesetti, B., Di Leo, A., Francavilla, A. (2014) Carcinogenesis, en prensa.
2. Berge, K., Musa-Veloso, K., Harwood, M., Hoem, N., Burri, L. (2014) Nutr. Res. 34, 126-133.
3. Buda, C., Dey, I., Balogh, N., Norvath, L.I., Maderspach, K., Juhasz, M., Leo, Y.K., Farkas, T. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 8234-8238.
4. Escribá, P.V., Sastre, M., Garcia-Sevilla, J.A. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 7595-7599.
5. Escribá, P.V., Sánchez-Domínguez, J.M., Alemany, R., Perona, J.S., Ruiz-Gutierrez, V. (2003) Hypertension 41, 176-182.
6. Escribá, P.V., González-Ros, J.M., Goñi, F.M., Kinnunen, P.K.J., Vigh, L., Sánchez-Magraner, Fernández, A.M., Busquets, X., Horváth, I., Barceló-Coblijn, G. (2008) J. Cell. Mol. Med. 12, 829-875.
7. Féart, C., Samieri, C., Allès, B., Barberger-Gateau, P. (2013) Proc. Nutr. Soc. 72, 140-152.
8. Foulon, V., Sniekers, M., Huysmans, E., Asselberghs, S., Mahieu, V., Mannaerts, G.P., et al. (2005) J. Biol. Chem. 280, 9802-9812.
9. Grosso, G., Buscemi, S., Galvano, F., Mistretta, A., Marventano, S., La Vela, V., Drago, F., Gangi, S., Basile, F., Biondi, A. (2013) BMC Surg. 13 Suppl 2, S14.

10. Guan, Z., Wang, Y., Cairns, N.J., Lantos, P.L., Dallner, G., Sindelar, P.J. (1999) *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58, 740-747.
- 5 11. Gultekin, G., Sahin, H., Inanc, N., Uyanik, F., Ok, E. (2014) *Pak. J. Med. Sci.* 30, 299-304.
12. Hoozemans, J.J.M., Veerhuis, R., Rozemuller, J.M., Eikelenboom P. (2011) *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 10, 364-373.
- 10 13. Hunter, J.E., Shang, J., Kris-Etherton, P.M. (2010) *Am. J. Clin. Nutr.* 91, 46-63.
14. Kakhlon, O., Glickstein, H., Feinstein, N., Liu, Y., Baba, O., Terashima, T., Akman, H.O., Dimauro, S., Lossos, A. (2013) *J. Neurochem.* 127, 101-113.
- 15 15. Kaur, J. (2014) *Cardiol. Res. Pract.* 2014, 943162.
16. Kimura, R., Takahashi, N., Lin, S., Goto, T., Murota, K., Nakata, R., Inoue, H., Kawada, T. (2013) *J. Lipid Res.* 54, 3258-3268.
- 20 17. Kovisto, H. et al. (2014) *J. Nutr. Biochem.* 25, 157-169.
18. Krstic, D., Knuesel, I. (2013) *Nat. Rev. Neurol.* 9, 25-34.
19. Lawrence, G.D. (2013) *Adv. Nutr.* 4, 294-302.
- 25 20. Liu, L., Chan, C. (2014) *Ageing Res. Rev.* 15C, 6-15.
21. Martínez, J., Vögler, O., Casas, J., Barceló, F., Alemany, R., Prades, J., Nagy, T., Baamonde, C., Kasprzyk, P.G., Terés, S., Saus, C. Escribá, P.V. (2005) *Mol. Pharmacol.* 67, 531-541.
- 30 22. Mayneris-Perxachs J., *et al.* (2014) *PLoS One* 9, e85202.
23. McDonald, C., Bauer, J., Capra, S., Coll, J. (2014) *BMC Cancer* 14, 264.
- 35 24. Michas, G., Micha, R., Zampelas, A. (2014) *Atherosclerosis* 234, 320-328.
25. Mielke, M.M., Lyketsos, C.G. (2010) *Neuromolecular Med* 12, 331-340.
26. Peñalvo, J.L., Moreno-Franco, B., Ribas-Barba, L., Serra-Majem, L. (2012) *Eur. J. Clin. Nutr.* 66, 795-798.
- 40 27. Perona, J.S., Vögler, O., Sánchez-Domínguez, J.M., Montero, E., Escribá, P.V., Ruiz-Gutierrez, V. (2007) *J. Gerontol. Biol. Sci.* 62a, 256-263.
28. Prentice, A.M. (1998) *Am. J. Clin. Nutr.* 67 (suppl), 535S-541S.
- 45 29. Shah, R. (2013) *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 14, 398-402.
30. Singhal, A., Lanigan, J., Storry, C., Low, S., Birbara, T., Lucas, A., Deanfield, J. (2013) *J. Am. Heart Assoc.* 2, e000283.
- 50 31. West, S.G., Hecker, K.D., Mustad, V.A., Nicholson, S., Schoemer, S.L., Wagner, P., Hinderliter, A.L., Ulbrecht, J., Ruey, P., Kris-Etherton, P.M. (2005) *Diabetologia* 48, 113-122.
32. Whyne, T.F. Jr. (2014) *Curr. Cardiol. Rep.* 16, 491.
- 55 33. Yang, Q., Alemany, R., Casas, J., Kitajka, K., Lanier, S.M., Escribá, P.V. (2005) *Mol. Pharmacol.* 68, 210-217.
34. Zevenbergen, H., de Bree, A., Zeelenberg, M., Laitinen, K., van Duijn, G., Floter, E. (2009) *Ann. Nutr. Metab.* 54 Suppl, 15-24.

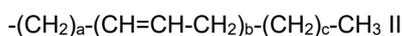
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



I

en el que **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 5 y 22 átomos de carbono de fórmula II:



en la que

a es un número entero entre 1 y 6;

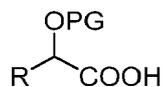
b es un número entero entre 1 y 6; y

c es un número entero elegido de entre 0, 3 y 6,

en el que dicho compuesto comprende todos los enantiómeros, diaestereoisómeros, compuestos mesoméricos e isómeros *E/Z* de fórmula I.

2. Compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, en el que dichos restos hidrocarbonados **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática que comprende entre 5 y 20 átomos de carbono.
3. Compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dichos restos hidrocarbonados **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática que comprende entre 16 y 20 átomos de carbono.
4. Compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que
- a** es un número entero entre 1 y 6;
- b** es un número entero entre 2 y 6; y
- c** es un número entero elegido de entre 0 y 3.
5. Compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que **R1**, **R2** y **R3** se eligen, cada uno e independientemente, de entre $(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_1-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_4-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$.
6. Compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que **R1**, **R2** y **R3** se eligen, cada uno e independientemente, de entre $(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_4-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_5-\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$.
7. Método para la producción de un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho método comprende:

A) la formación de un ácido graso 2-hidroxi-prottegido de fórmula III

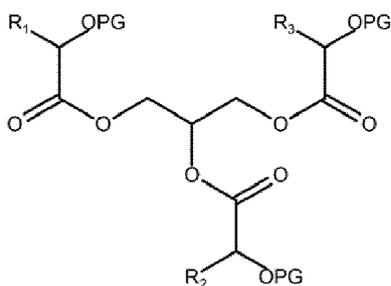


III

5 en el que R se elige de entre los mismos valores que **R1**, **R2** y **R3** tal como se definieron en la reivindicación 1 y PG es un grupo protector de alcohol;

a partir de un ácido graso 2-hidroxilado o la sal de sodio de un ácido graso 2-hidroxilado;

10 B) la formación del triglicérido de fórmula IV



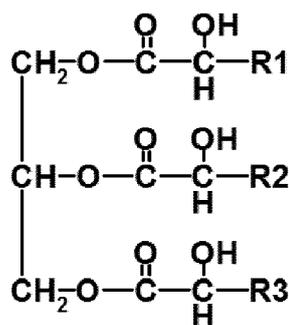
IV

15 en el que **R1**, **R2** y **R3** son tal como se definieron en la reivindicación 1 y PG es un grupo protector de alcohol;

mediante la reacción de un glicerol y al menos un ácido graso 2-hidroxi-prottegido de fórmula III; y

20 C) la desprotección del triglicérido de fórmula IV obtenido en la etapa previa.

8. Compuesto de fórmula I:



I

25 en el que **R1**, **R2** y **R3** son restos hidrocarbonados que comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática que comprende entre 5 y 22 átomos de carbono y entre 0 y 6 dobles enlaces, en el que dicho compuesto comprende todos los enantiómeros, diaestereoisómeros, compuestos mesoméricos e isómeros E/Z de fórmula I, para uso en la prevención y/o el tratamiento de al menos una enfermedad elegida de entre: cáncer, enfermedades metabólicas/cardiovasculares y/o enfermedades neurológicas/inflamatorias.

30 9. Compuesto de fórmula I para su uso, según la reivindicación 8, en el que dichos restos hidrocarbonados **R1**, **R2** y **R3** comprenden, cada uno e independientemente, una cadena alifática de entre 5 y 22 átomos de carbono de fórmula II:



en la que

a es un número entero entre 1 y 6;

5 **b** es un número entero entre 0 y 6; y

c es un número entero entre 0 y 6.

10. 10 Compuesto de fórmula I para uso, según la reivindicación 8, en el que **R1**, **R2** y **R3** se eligen, cada uno e independientemente, de entre $(CH_2)_4-CH_3$, $(CH_2)_6-(CH=CH-CH_2)_1-(CH_2)_6-CH_3$, $(CH_2)_6-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_3-CH_3$, $(CH_2)_6-(CH=CH-CH_2)_3-CH_3$, $(CH_2)_3-(CH=CH-CH_2)_3-(CH_2)_3-CH_3$, $(CH_2)_2-(CH=CH-CH_2)_4-(CH_2)_3-CH_3$, $(CH_2)_2-(CH=CH-CH_2)_5-CH_3$ y $CH_2-(CH=CH-CH_2)_6-CH_3$.

15 11. Compuesto de fórmula I para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la al menos una enfermedad se selecciona de entre:

20 a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas y/o otros tumores cerebrales, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer neuroendocrino, mesoteliomas, tumores gonadales masculinos y/o femeninos, cáncer de cabeza y/o cuello, tumores de riñón y/o melanoma;

25 b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, aterosclerosis, arteriosclerosis, ataques al corazón, ictus, arritmia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y/u otras dislipidemias, obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico; y/o

30 c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lesión medular, enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto, depresión, ansiedad, dolor, esquizofrenia, insomnio, inflamación general y/o inflamación local, incluyendo uveítis, reumatismo, procesos inflamatorios derivados de artritis, artrosis y/o envejecimiento.

35 12. Compuesto de fórmula I para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que la al menos una enfermedad se selecciona de entre:

40 a) un cáncer seleccionado, a su vez, de entre: cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemias, gliomas, cáncer pancreático, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino y/o cáncer neuroendocrino;

45 b) una enfermedad metabólica/cardiovascular seleccionada, a su vez, de entre: hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad y/o diabetes; y/o

50 c) una enfermedad neurológica/inflamatoria seleccionada, a su vez, de entre: enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto.

55 13. Composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende

a) al menos un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y

b) al menos un excipiente.

60 14. Composición farmacéutica y/o nutracéutica, según la reivindicación 13, que comprende al menos dos compuestos de fórmula I diferentes, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

65 15. Método para la preparación de una composición farmacéutica y/o nutracéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 13 y 14, que comprende mezclar

a) al menos un compuesto de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; y

b) al menos un excipiente.

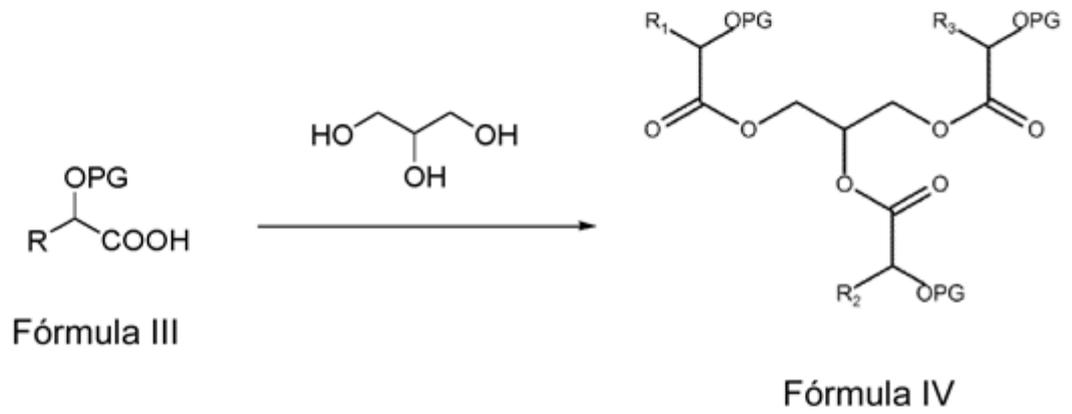
60

Figura 1

A



B



C

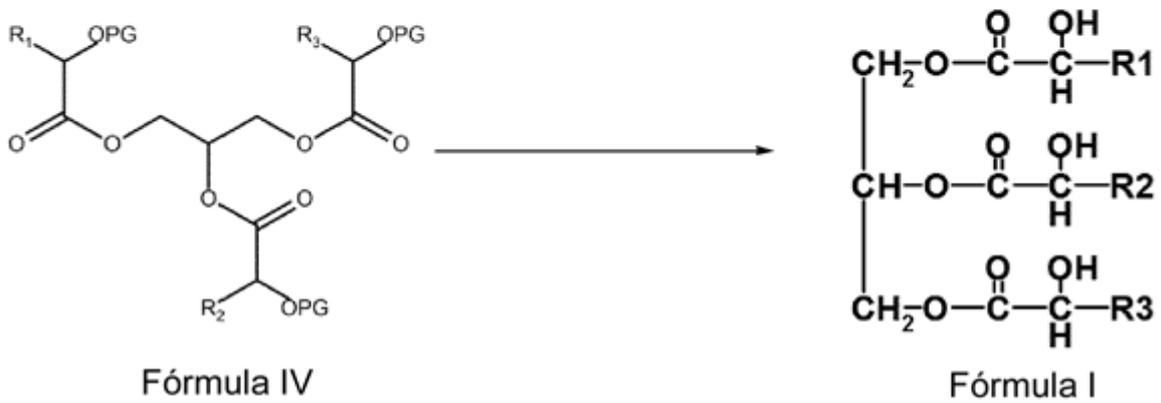
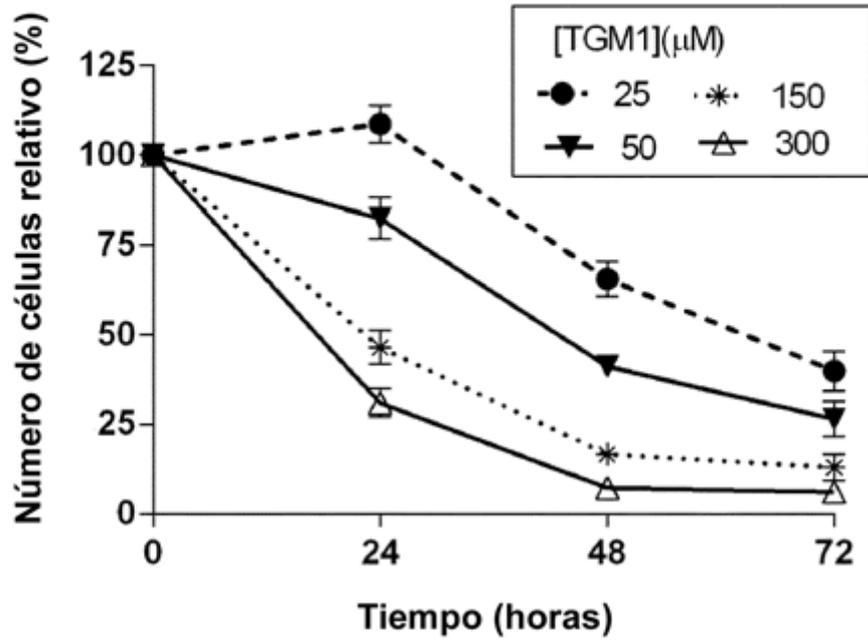


Figura 2

A



B

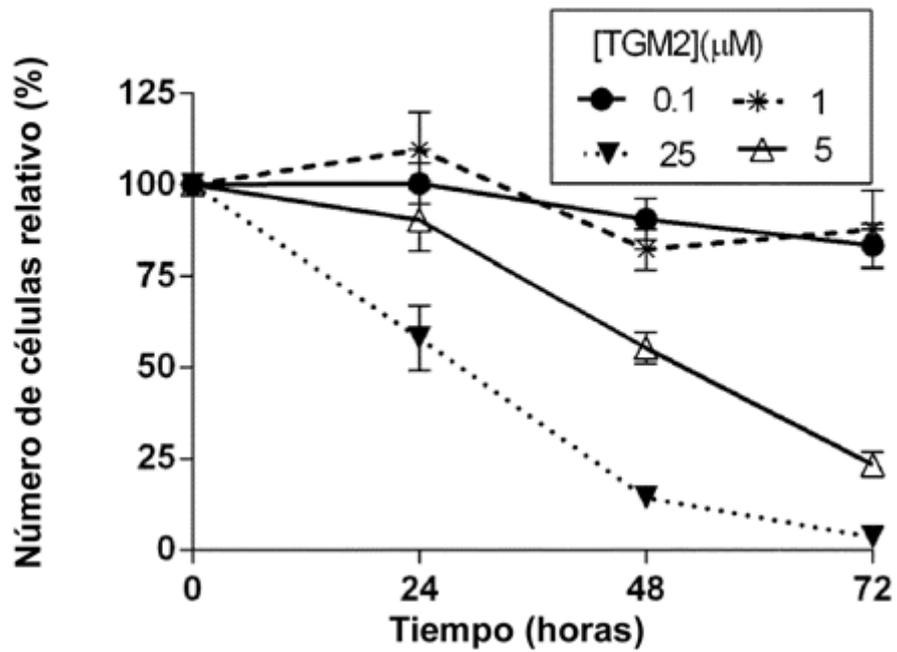
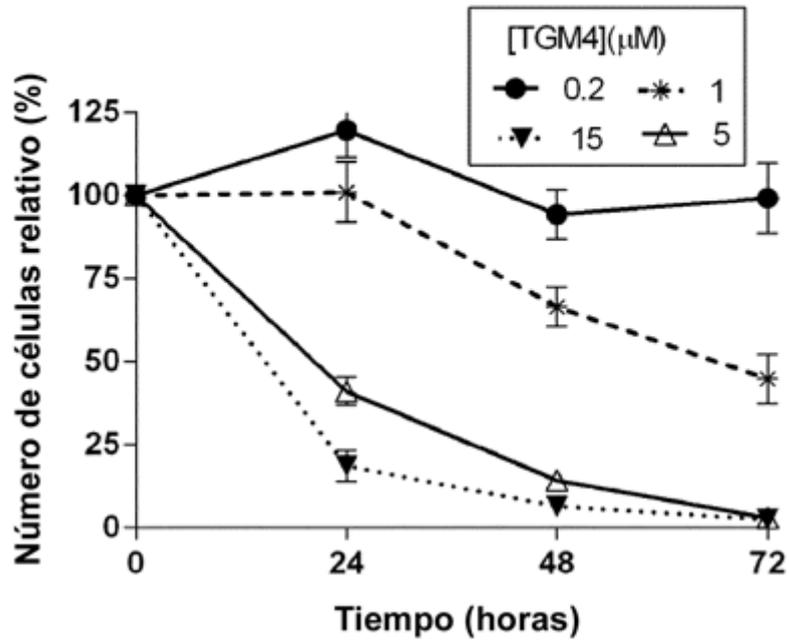


Figura 2 (cont.)

C



D

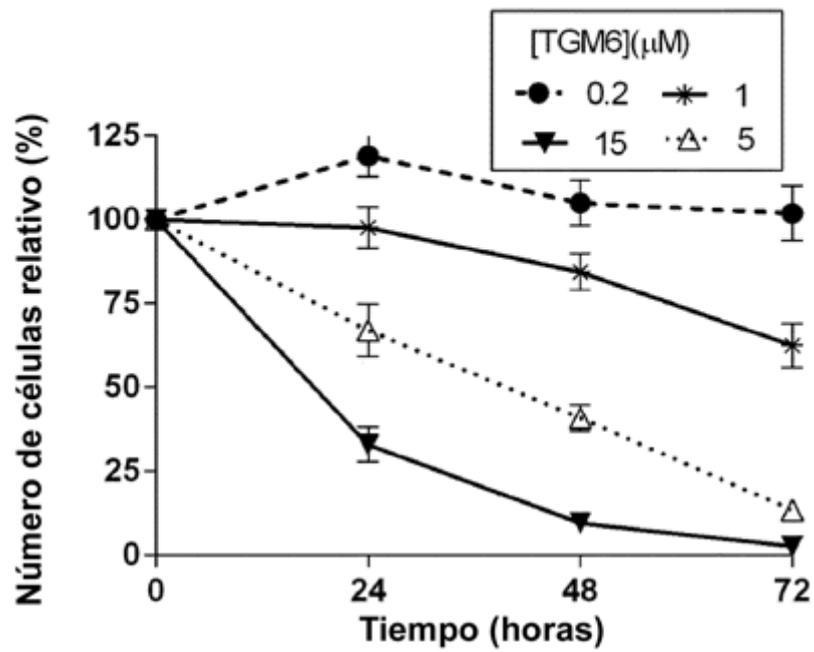


Figura 3

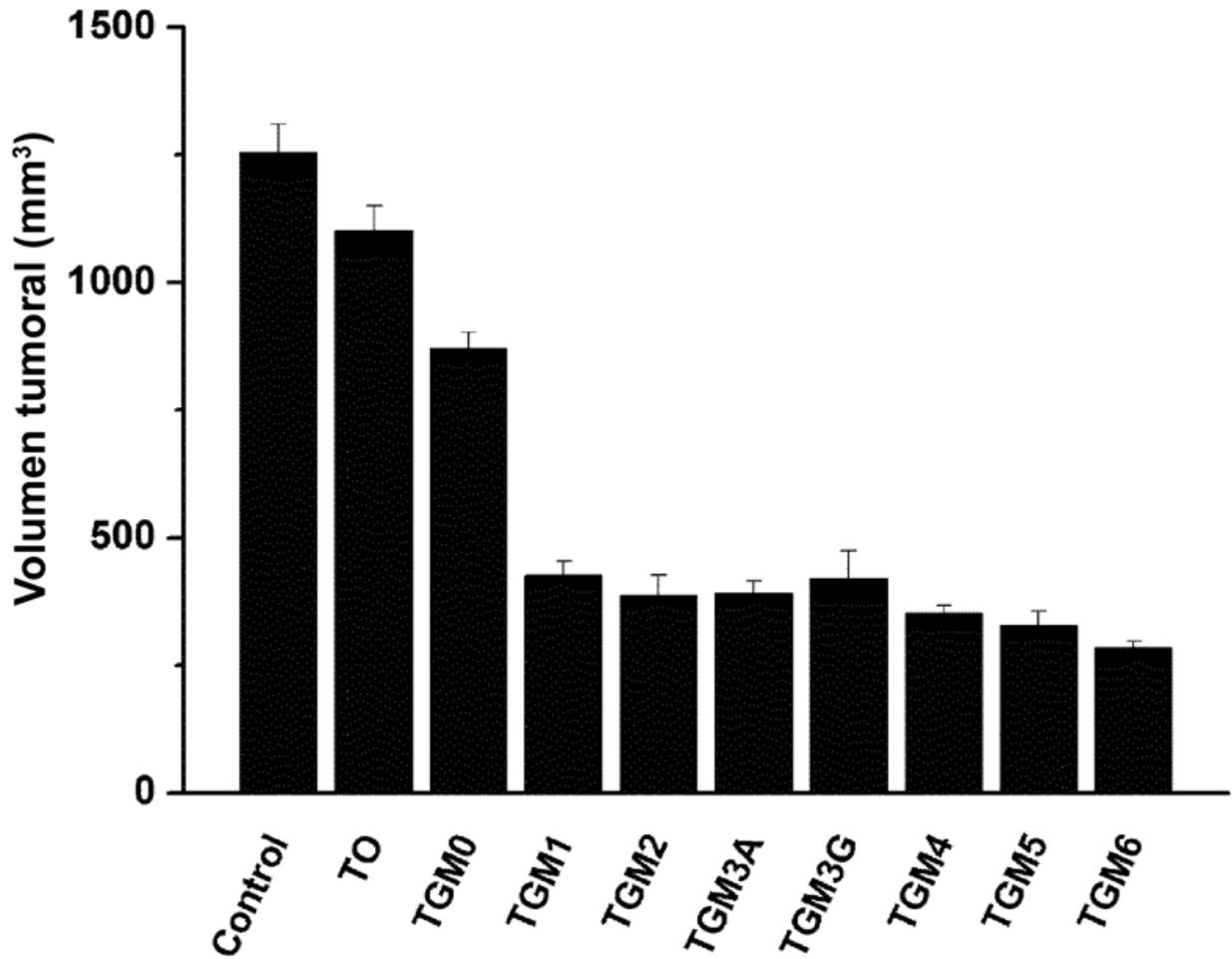


Figura 4

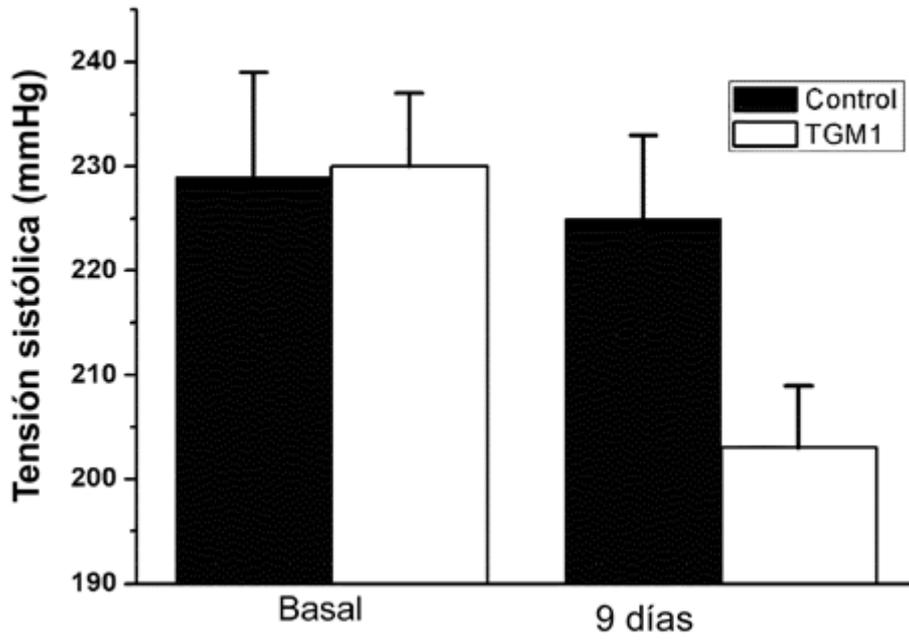


Figura 5

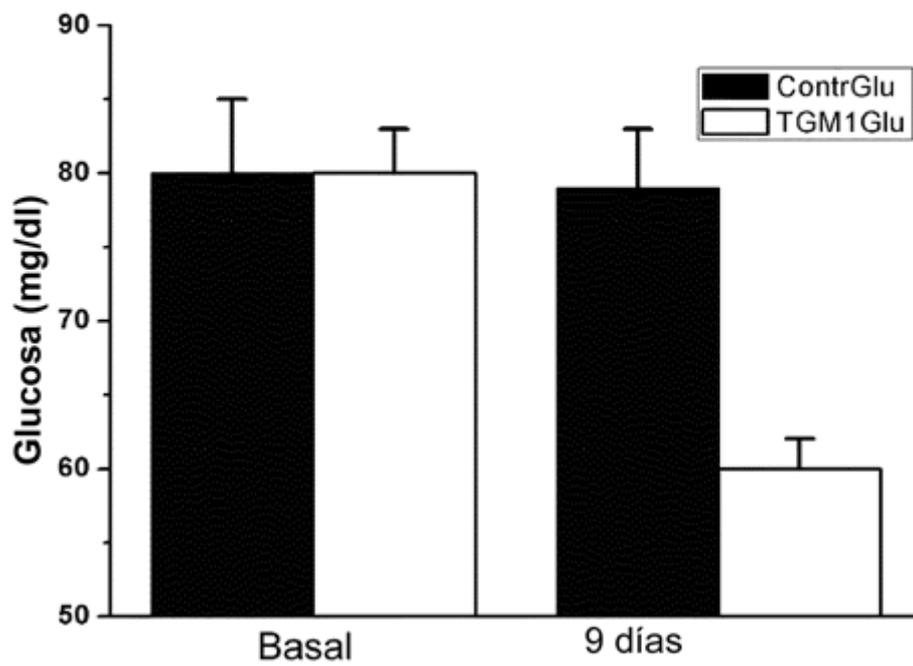
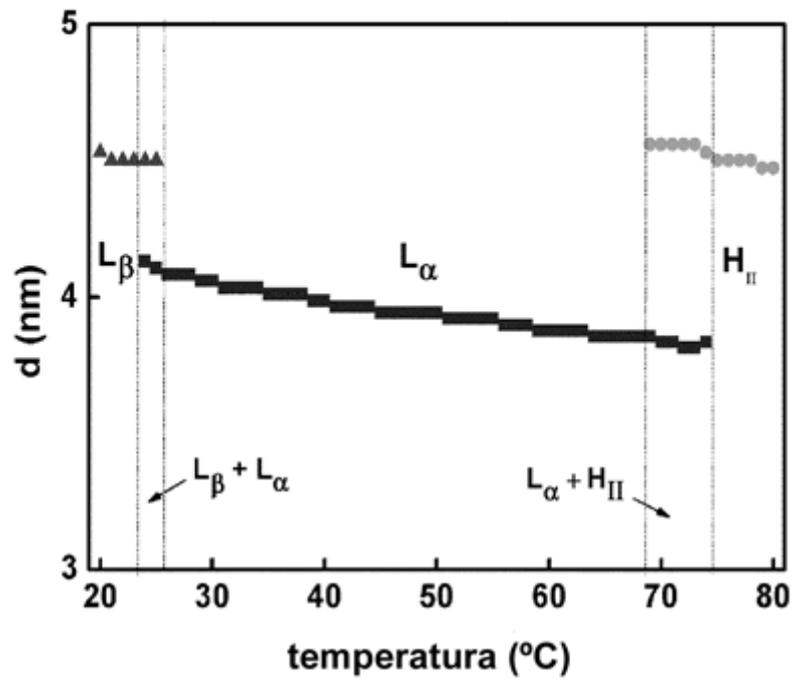


Figura 6

A



B

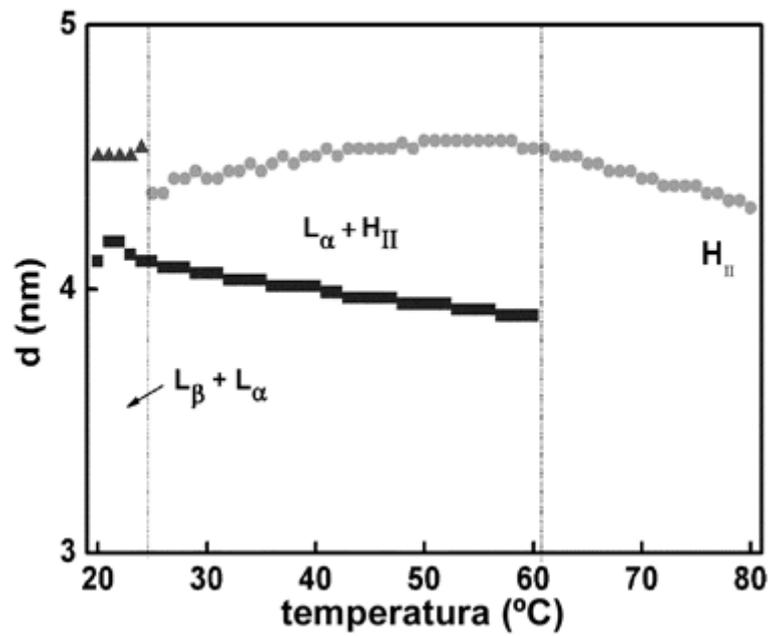
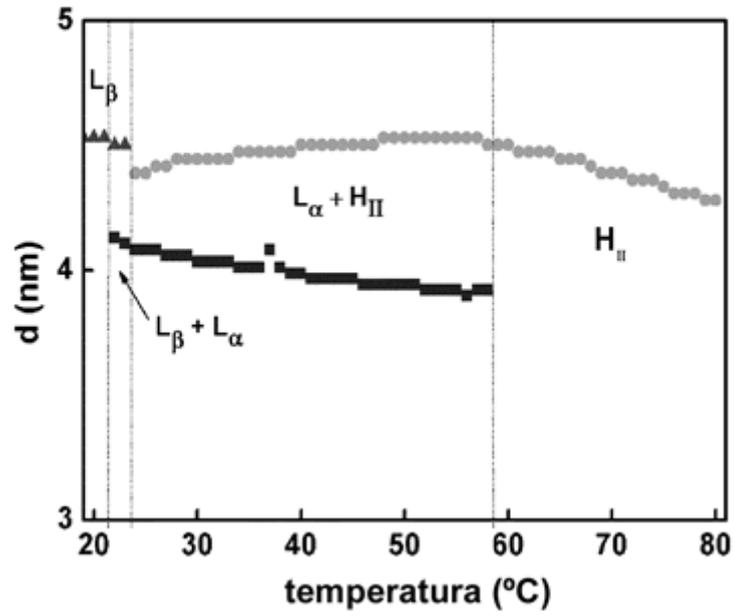


Figura 6 (cont.)

C



D

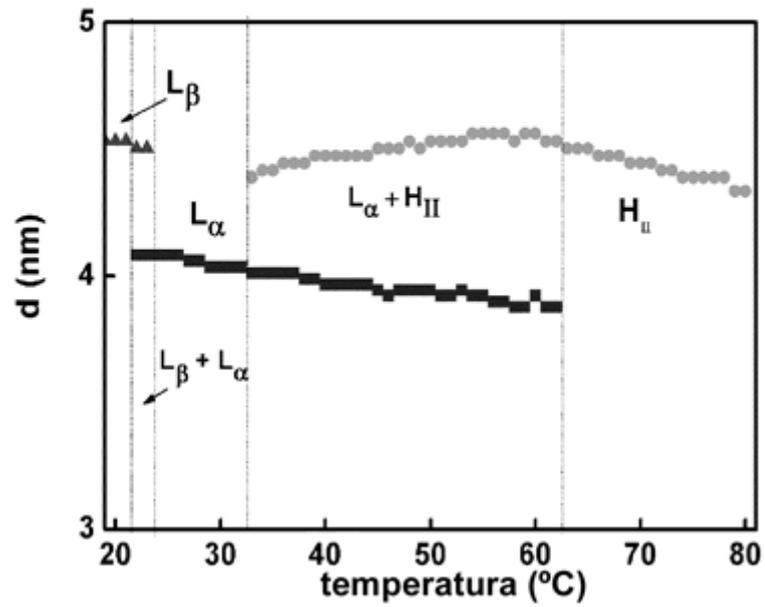
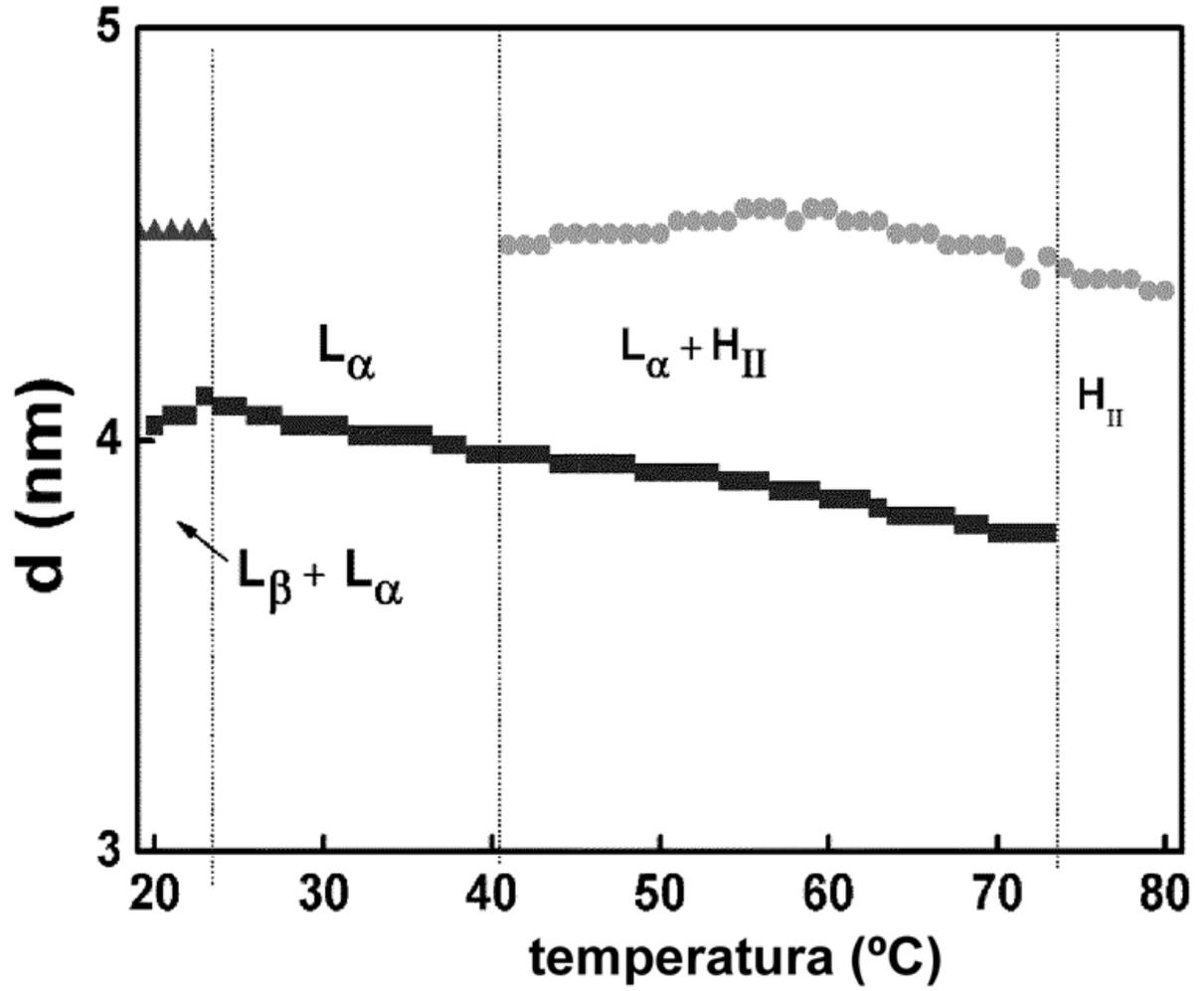


Figura 6 (cont.)

E



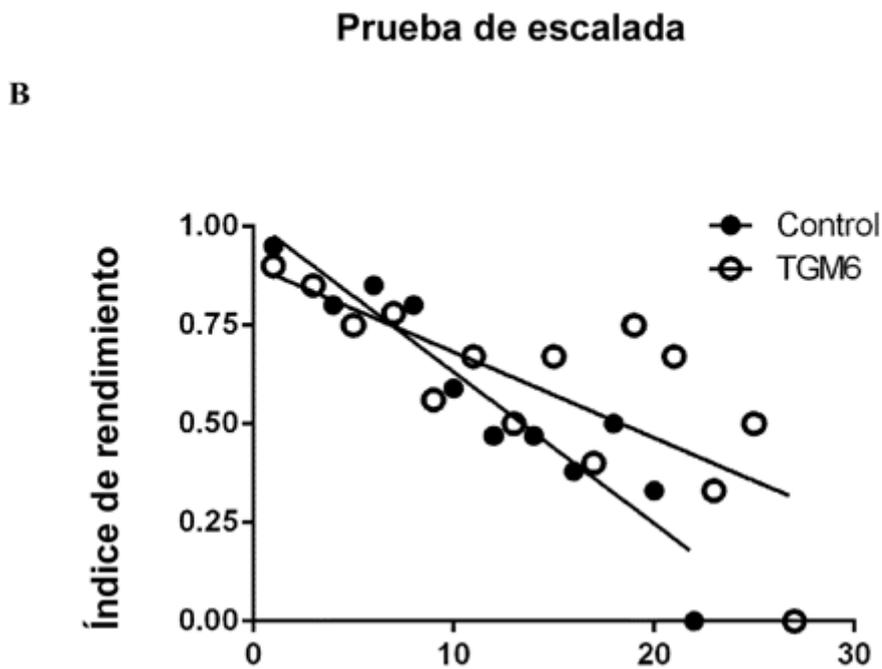
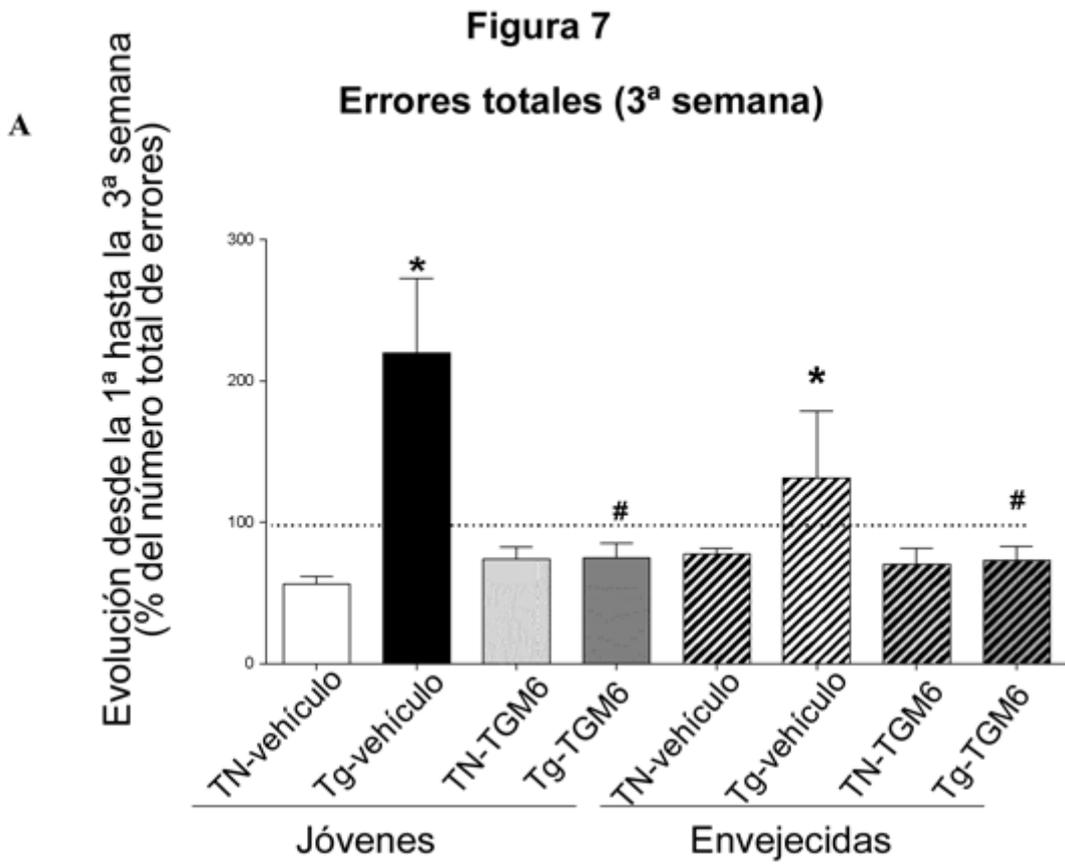


Figura 8

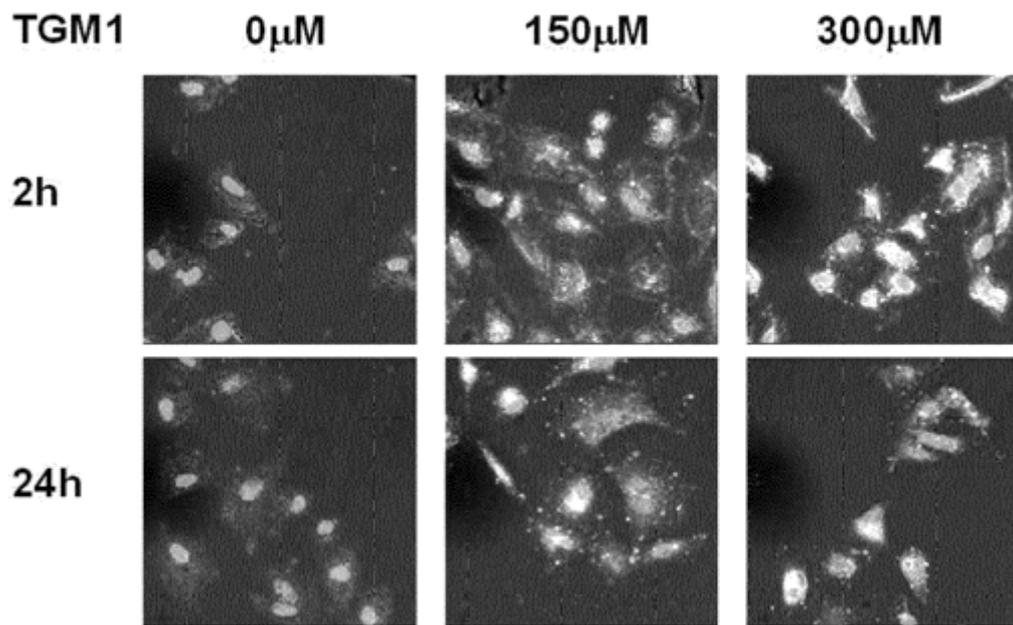
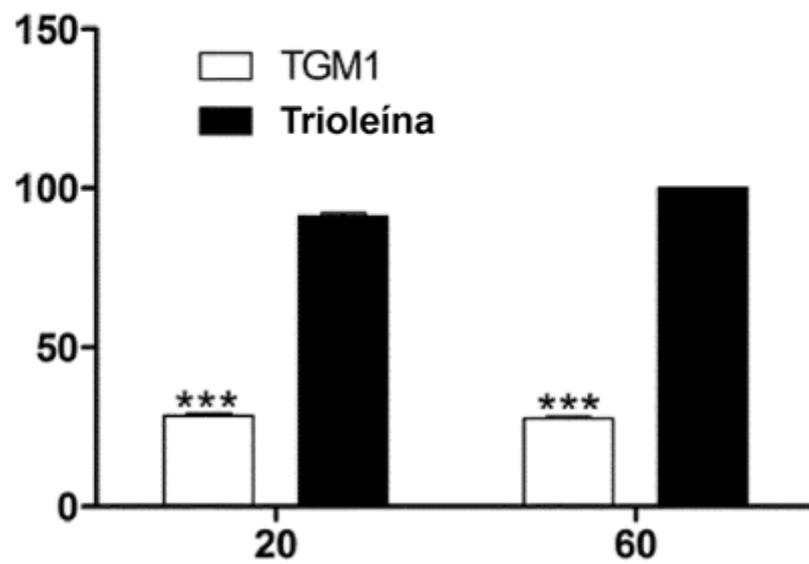


Figura 9



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es para la conveniencia del lector solamente. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto gran cuidado para la recopilación de las referencias, no se puede excluir la existencia de errores u omisiones y la Oficina de Patentes Europea declina toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 2774910 A [0009]
- EP 1435235 A [0009]
- EP 2374453 A [0009]
- EP 2409963 A [0009]

Literatura no patente citada en la descripción

- BARONE, M.; NOTARNICOLA, M.; CARUSO, M.G.; SCAVO, M.P.; VIGGIANI, M.T.; TUTINO, V.; POLIMENO, L.; PESETTI, B.; DI LEO, A.; FRANCAVILLA, A. *Carcinogenesis*, 2014 [0086]
- BERGE, K.; MUSA-VELOSO, K.; HARWOOD, M.; HOEM, N.; BURRI, L. *Nutr. Res.*, 2014, vol. 34, 126-133 [0086]
- BUDA, C.; DEY, I.; BALOGH, N.; NORVATH, L.I.; MADERSPACH, K.; JUHASZ, M.; LEO, Y.K.; FARKAS, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, vol. 91, 8234-8238 [0086]
- ESCRIBÁ, P.V.; SASTRE, M.; GARCIA-SEVILLA, J.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, vol. 92, 7595-7599 [0086]
- ESCRIBÁ, P.V.; SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, J.M.; ALEMANY, R.; PERONA, J.S.; RUIZ-GUTIERREZ, V. *Hypertension*, 2003, vol. 41, 176-182 [0086]
- ESCRIBÁ, P.V.; GONZÁLEZ-ROS, J.M.; GOÑI, F.M.; KINNUNEN, P.K.J.; VIGH, L.; SÁNCHEZ-MAGRANER; FERNÁNDEZ, A.M.; BUSQUETS, X.; HORVÁTH, I.; BARCELÓ-COBLI-JN, G. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, vol. 12, 829-875 [0086]
- FÉART, C.; SAMIERI, C.; ALLÈS, B.; BARBERGER-GATEAU, P. *Proc. Nutr. Soc.*, 2013, vol. 72, 140-152 [0086]
- FOULON, V.; SNIKERS, M.; HUYSMANS, E.; ASSELBERGHS, S.; MAHIEU, V.; MANNAERTS, G.P. et al. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, 9802-9812 [0086]
- GROSSO, G.; BUSCEMI, S.; GALVANO, F.; MISTRETTA, A.; MARVENTANO, S.; LA VELA, V.; DRAGO, F.; GANGI, S.; BASILE, F.; BIONDI, A. *BMC Surg.*, 2013, vol. 13 (2), 14 [0086]
- GUAN, Z.; WANG, Y.; CAIRNS, N.J.; LANTOS, P.L.; DALLNER, G.; SINDELAR, P.J. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1999, vol. 58, 740-747 [0086]
- GULTEKIN, G.; SAHIN, H.; INANC, N.; UYANIK, F.; OK, E. *Pak. J. Med. Sci.*, 2014, vol. 30, 299-304 [0086]
- HOOZEMANS, J.J.M.; VEERHUIS, R.; ROZEMULLER, J.M.; EIKELENBOOM P. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2011, vol. 10, 364-373 [0086]
- HUNTER, J.E.; SHANG, J.; KRIS-ETHERTON, P.M. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010, vol. 91, 46-63 [0086]
- KAKHLON, O.; GLICKSTEIN, H.; FEINSTEIN, N.; LIU, Y.; BABA, O.; TERASHIMA, T.; AKMAN, H.O.; DIMAURO, S.; LOSSOS, A. *J. Neurochem.*, 2013, vol. 127, 101-113 [0086]
- KAUR, J. *Cardiol. Res. Pract.*, 2014, 943162 [0086]
- KIMURA, R.; TAKAHASHI, N.; LIN, S.; GOTO, T.; MUROTA, K.; NAKATA, R.; MINOUE, H.; KAWADA, T. *J. Lipid Res.*, 2013, vol. 54, 3258-3268 [0086]
- KOVISTO, H. et al. *J. Nutr. Biochem.*, 2014, vol. 25, 157-169 [0086]
- KRSTIC, D.; KNUESSEL, I. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013, vol. 9, 25-34 [0086]
- LAWRENCE, G.D. *Adv. Nutr.*, 2013, vol. 4, 294-302 [0086]
- LIU, L.; CHAN, C. *Ageing Res. Rev.*, 2014, vol. 15C, 6-15 [0086]
- MARTÍNEZ, J.; VÖGLER, O.; CASAS, J.; BARCELÓ, F.; ALEMANY, R.; PRADES, J.; NAGY, T.; BAAMONDE, C.; KASPRZYK, P.G.; TERÉS, S. *Mol. Pharmacol.*, 2005, vol. 67, 531-541 [0086]
- MAYNERIS-PERXACHS J. et al. *PLoS One*, 2014, vol. 9, e85202 [0086]
- MCDONALD, C.; BAUER, J.; CAPRA, S.; COLL, J. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, 264 [0086]
- MICHAS, G.; MICHA, R.; ZAMPELAS, A. *Atherosclerosis*, 2014, vol. 234, 320-328 [0086]
- MIELKE, M.M.; LYKETSOS, C.G. *Neuromolecular Med*, 2010, vol. 12, 331-340 [0086]
- PEÑALVO, J.L.; MORENO-FRANCO, B.; RIBAS-BARBA, L.; SERRA-MAJEM, L. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2012, vol. 66, 795-798 [0086]
- PERONA, J.S.; VÖGLER, O.; SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, J.M.; MONTERO, E.; ESCRIBÁ, P.V.; RUIZ-GUTIERREZ, V. *J. Gerontol. Biol. Sci.*, 2007, vol. 62, 256-263 [0086]
- PRENTICE, A.M. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, vol. 67, 535S-541S [0086]
- SHAH, R. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2013, vol. 14, 398-402 [0086]

- SINGHAL, A. ; LANIGAN, J. ; STORRY, C. ; LOW, S. ; BIRBARA, T. ; LUCAS, A. ; DEANFIELD, J. J. *Am. Heart Assoc.*, 2013, vol. 2, e000283 [0086]
- WEST, S.G. ; HECKER, K.D. ; MUSTAD, V.A. ; NICHOLSON, S. ; SCHOEMER, S.L. ; WAGNER, P. ; HINDERLITER, A.L. ; ULBRECHT, J. ; RUEY, P. ; KRIS-ETHERTON, P.M. *Diabetologia*, 2005, vol. 48, 113-122 [0086]
- WHAYNE, T.F. JR. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2014, vol. 16, 491 [0086]
- YANG, Q. ; ALEMANY, R. ; CASAS, J. ; KITAJKA, K. ; LANIER, S.M. ; ESCRIBÁ, P.V. *Mol. Pharmacol.*, 2005, vol. 68, 210-217 [0086]
- ZEVENBERGEN, H. ; DE BREE, A. ; ZEELENBERG, M. ; LAITINEN, K. ; VAN DUJIN, G. ; FLOTTER, E. *Ann. Nutr. Metab.*, 2009, vol. 54, 15-24 [0086]