

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 976**

51 Int. Cl.:

A61K 31/28 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 33/24 (2009.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2010 PCT/US2010/040679**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011 WO11002939**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2010 E 10794738 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 2448412**

54 Título: **Complejos de cromo como potenciadores de transportadores de glucosa cerebral**

30 Prioridad:

01.07.2009 US 222255 P

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

05.02.2020

73 Titular/es:

**JDS THERAPEUTICS, LLC (100.0%)
1 Manhattanville Road, Suite 104
Purchase, NY 10577, US**

72 Inventor/es:

KOMOROWSKI, JAMES, R.

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 739 976 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).

en la que M representa el catión metálico y n es igual a la valencia del catión. Por ejemplo, cuando M es Cr y n = 3, entonces el compuesto es tripicolinato crómico. Otros picolinato de cromo y/o histidinato de cromo y/o complejo de cromo solo y/o en combinaciones descritas incluyen monopicolinato crómico y dipicolinato crómico.

5 [0009] La ingesta diaria recomendada (RDI) en Estados Unidos de cromo es de 120 µg. La patente de Estados Unidos No. 5.087.623 describe la administración de tripicolinato crómico para el tratamiento de la diabetes de aparición en edad adulta en dosis que varían de 50 a 500 µg. La patente de Estados Unidos No. 6.329.361 describe el uso de altas dosis de tripicolinato crómico (que proporciona 1.000-10.000 µg de cromo/día) para reducir la hiperglucemia y estabilizar el nivel de glucosa en suero en humanos con diabetes tipo 2. Las patentes de Estados Unidos Nos. 10 5.789.401 y 5.929.066 describen una composición de tripicolinato crómico-biotina y su uso en la reducción de los niveles de glucosa en sangre en seres humanos con diabetes de tipo 2.

[0010] Las patentes de Estados Unidos N° 5.087.623; 5.087.624; y 5.175.156 describen el uso de tripicolinato de cromo para complementar el cromo en la dieta, reducir la hiperglucemia y estabilizar la glucosa en suero, aumentar la masa corporal magra y reducir la grasa corporal, y controlar los niveles de lípidos en suero, incluyendo la reducción de los niveles de LDL-colesterol indeseablemente altos en suero y aumentar los niveles de lípidos de alta densidad (HDL)-Colesterol en suero. Las patentes de Estados Unidos Nos. 4.954.492 y 5.194.615 describen un complejo relacionado, nicotinato de cromo, que también se utiliza para complementar el cromo en la dieta y reducir los niveles de lípidos séricos.

20 [0011] El ácido nicotínico y el ácido picolínico forman complejos de coordinación con iones metálicos monovalentes, divalentes y trivalentes y facilitan la absorción de estos metales transportándolos a través de las células intestinales y en el torrente sanguíneo. La absorción del cromo en ratas tras la administración oral de CrCl₃ estaba facilitada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aspirina e indometacina (Davis et al, (1995) J. Nutrition Res. 15: 25 202-210) (Kamath et al., J Nutrition (1997) 127: 478-482). Estos fármacos inhiben la enzima ciclooxigenasa, que convierte el ácido araquidónico en diversas prostaglandinas, lo que da lugar a la inhibición de la formación de mucus intestinal y la reducción del pH intestinal, lo que facilita la absorción del cromo.

[0012] La patente de Estados Unidos No. 4.315.927 enseña que cuando se administran metales esenciales seleccionados a mamíferos como complejos de coordinación de ácido picolínico sintetizados exógenamente, están directamente disponibles para su absorción sin competir con otros metales. Estos complejos son seguros, económicos, biocompatibles y fáciles de producir.

35 [0013] La barrera hematoencefálica (BBB) es una separación de la sangre circulante y el líquido cefalorraquídeo mantenida por el plexo coroideo en el sistema nervioso central (SNC). Las células endoteliales restringen la difusión de objetos microscópicos (por ejemplo, bacterias) y de moléculas grandes o hidrófilas en el CSF, al tiempo que permite la difusión de pequeñas moléculas hidrofóbicas (O₂, hormonas, CO₂). Las células de la barrera transportan activamente productos metabólicos, tales como glucosa, a través de la barrera con proteínas específicas.

40 [0014] El documento WO 2009/009393 da a conocer un procedimiento de tratamiento de memoria alterada y/o de la función cognitiva mediante la administración de uno o más complejos de cromo, por ejemplo picolinato de cromo, a un individuo en necesidad de mejora de la memoria y/o de la función cognitiva.

45 [0015] El documento WO 2008/094939 da a conocer procedimientos para tratar, prevenir, y mejorar afecciones asociadas con el síndrome cardiometabólico, proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende cromo e histidina, complejos de histidinato de cromo, o combinaciones de los mismos, al individuo.

50 [0016] Harding, Karen L et al., ALTERNATIVE REVIEW MEDICINE, THORNE RESEARCH INC., SANDPOINT, US, vol. 8, no. 3, 1 de agosto de 2003 (2003-08-01), páginas 319-330, da a conocer una investigación sobre los beneficios del suplemento alimenticio versus tratamiento con Ritalin del TDAH en niños.

55 [0017] McCarty et al., MEDICAL HYPOTHESES, EDEN PRESS, PENRITH, US, vol. 67, no. 4, 1 de enero de 2006, páginas 682-697, da a conocer las posibles estrategias de nutraceuticos para la supresión de la producción de péptidos beta amiloide para la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Transportadores de glucosa al cerebro

60 [0018] La homeostasis de la glucosa es crítica para la generación de energía, mantenimiento neuronal, neurogénesis, regulación de neurotransmisores, supervivencia celular y plasticidad sináptica. También juega un papel clave en la función cognitiva. El transporte de glucosa facilitativo está mediado por uno o más miembros de la familia de transportadores de glucosa (GLUT) estrechamente relacionados. Trece miembros de la familia de GLUT se han descrito hasta el momento. La glucosa es la fuente de energía principal para cerebro de los mamíferos. La liberación de la glucosa de la sangre al cerebro requiere su transporte a través de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y a través de las membranas plasmáticas de las neuronas y glía, que está mediado por las proteínas

transportadoras de glucosa facilitativas. Las dos isoformas de transportadores de glucosa principales que funcionan en el metabolismo cerebral de la glucosa son GLUT1 y GLUT3. GLUT1 es el transportador principal en la barrera hematoencefálica, plexo coroideo, epéndimo, y glia; GLUT3 es el transportador de glucosa neuronal.

5 [0019] La insulina, un regulador de la captación de glucosa, es secretada por el páncreas. La insulina distribuye la glucosa al músculo y la grasa. El eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), el sistema nervioso simpático (SNS) y el factor de crecimiento endotelial vascular distribuyen la glucosa al cerebro. Las vías retroalimentación desde el cerebro y desde el músculo y la grasa están involucradas en la regulación de la distribución de la glucosa y el suministro de glucosa exógena. Además, la insulina puede cruzar la barrera hematoencefálica (BBB), alcanzando neuronas y células
10 giales, y puede ejercer un efecto específico de la región sobre el metabolismo de la glucosa. El aumento del consumo de glucosa provoca un aumento en el transporte neto de la glucosa desde la sangre al cerebro. Por lo tanto, la insulina afecta indirectamente al transporte sin actuar sobre los mecanismos de transporte. Se ha propuesto que una parte de la acción de la insulina puede tener lugar en los tejidos extracerebrales a través de cambios en el equilibrio de aminoácidos en la sangre (Reagan, et al (1999) Am J. Physiol Endocrinol Metab. 276: E879-E886).

15 [0020] El GLUT1, que lleva glucosa a través de la barrera hematoencefálica, es independiente de la insulina. Más bien, el GLUT1 depende de potentes reguladores de la función de los vasos sanguíneos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una hormona contrarreguladora de la pituitaria. El GLUT4, que lleva glucosa a través de las membranas de las células musculares y adiposas, depende de la insulina. Los transportadores de glucosa
20 específicos de tejido distribuyen la glucosa entre los órganos con el fin de mantener las concentraciones de glucosa en el cerebro. La sobreestimulación del eje HPA provoca anomalías metabólicas, tales como adiposidad central, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión, que son aspectos clínicos bien conocidos del síndrome metabólico. La sobreexpresión de GLUT1 en el músculo esquelético está asociada con aumentos destacados en lactato y glucógeno debido a un aumento en la captación de glucosa basal, y el aumento del flujo de glucosa da lugar a resistencia de
25 GLUT4 a la activación por la insulina y otros estímulos, como la hipoxia y la actividad contráctil (Katsumata et al. (1999) FASEB J. (11): 1405-13).

[0021] El GLUT3, el transportador de glucosa específico de neuronas, es el único responsable de la liberación de la glucosa en las neuronas en el sistema nervioso central. El ARNm de GLUT3 se expresa ampliamente en el cerebro,
30 incluyendo las neuronas piramidales del hipocampo y las neuronas granulares del giro dentado.

[0022] Las quinasas 1 y 2 específicas del cerebro (BRSK1/2) son quinasas relacionadas con proteína quinasa activadas por AMP (AMPK) que se expresan altamente en el cerebro anterior de mamíferos. La activación de AMPK juega un papel importante, aunque no exclusivo, en la inducción de reclutamiento del transportador de glucosa dependiente de insulina hallado en el músculo esquelético, GLUT4, a la membrana plasmática. La capacidad de AMPK
35 para estimular la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática en el músculo esquelético se produce a través de un mecanismo distinto del estimulado por la insulina, ya que los efectos de la insulina y AMPK juntos son aditivos. Además de su papel en la regulación de GLUT4, los datos sugieren que la AMPK regula el transporte de glucosa a través de GLUT1.

40 [0023] El metabolismo alterado de la glucosa en el cerebro está asociado con diversos estados patológicos, incluyendo, pero no limitado a la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, epilepsia, isquemia, amnesia y lesión cerebral traumática. Se cree que la expresión del transportador de glucosa está relacionada con el metabolismo alterado de la glucosa. La hiperglucemia crónica regula por disminución la expresión de GLUT (1) y GLUT
45 (3) a niveles de ARNm y proteína en el cerebro, lo cual no es debido a la disminución de la densidad de microvasos (Hou, et al. (2007) Chin Med J (Engl). 120 (19): 1704-09). La regulación por disminución de la expresión de GLUT1 y GLUT 3 podría ser la reacción de adaptación del cuerpo para prevenir que un exceso de glucosa entre en la célula, lo que podría conducir a daño celular. Los estudios sugieren que el estrés crónico produce cambios moleculares, morfológicos y ultraestructurales en el hipocampo que se acompañan de déficits cognitivos. Además, en la resistencia
50 a la insulina, la demencia, y el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer, hay una reducción de la sensibilidad a la insulina que da lugar a la hiperinsulinemia. Los niveles tóxicos de insulina influyen negativamente en la función neuronal y la supervivencia, y la elevación de la concentración de insulina periférica aumenta de forma súbita su concentración en el líquido cefalorraquídeo (CSF). La hiperinsulinemia periférica se correlaciona con una eliminación anormal del péptido beta amiloide (Aβeta) y un aumento de la hiperfosforilación de tau como resultado del aumento
55 de las actividades de cdk5 y GSK3βeta. Esto lleva a cascadas celulares que desencadenan un fenotipo neurodegenerativo y la disminución de la función cognitiva.

[0024] En la enfermedad de Alzheimer, el metabolismo de la glucosa se reduce y se asocia con una disminución en la cantidad de proteína GLUT1 en microvasos cerebrales en la corteza frontal y el hipocampo, las regiones más
60 afectadas (Kalaria, et al, (1989) J. Neurochem 53: 1083-1088). Del mismo modo, se han descrito que se reducen los niveles de GLUT3 en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (Simpson, et al (1994) Ann Neurol., 35: 546-551).

[0025] La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo. Las etapas tempranas de la enfermedad se caracterizan por cambios sutiles en la personalidad, la cognición o habilidades físicas. Los síntomas físicos iniciales
65 más característicos es la corea, caracterizado por movimientos desiguales, al azar e incontrolables. La corea a

menudo se muestra inicialmente como inquietud general, pequeños movimientos involuntariamente iniciados o incompletos, falta de coordinación o movimientos oculares sacádicos ralentizados. Los síntomas, tales como rigidez, movimientos repetitivos o posturas anormales aparecen a medida que la enfermedad progresa. Estos síntomas son considerados como la etapa de inicio de la enfermedad y se vuelven gradualmente los síntomas físicos dominantes. La enfermedad de Huntington juvenil difiere de estos síntomas en que generalmente progresa más rápido y la corea se muestra brevemente, y en todo caso, la rigidez es el síntoma dominante. Además, las convulsiones son un síntoma común de la enfermedad de Huntington juvenil. En la enfermedad de Huntington, los niveles de GLUT 1 y GLUT3 están disminuidos en la parte caudada del cerebro. (Gamberino, et al (1994) J. Neurochem. 63: 1392-1397). Se han descrito disminuciones en el metabolismo de glucosa caudada en sujetos con sujetos sintomáticos y clínicamente asintomáticos en situación de riesgo para la enfermedad de Huntington. (Mazziotta, et al (1987) New England J. Med 316: 357-362).

[0026] El transporte glucosa también disminuye en el cerebro epiléptico humano debido al menos en parte a la disminución de la expresión de GLUT1 en el endotelio de la barrera hematoencefálica (Cornford, et al (1998) Ann Neurol 43: 801-808) (Cornford et al (1998) J. Neuropathol Exp Neurol 54: 842-851).

[0027] La epilepsia idiopática tiene una mayor incidencia entre la población diabética de tipo 1 que en la población mayor (Developmental Medicine & Child Neurology 2003; 45: 4: 262-268). Los significados inferidos a partir de los resultados podrían interpretarse de varias maneras. La diabetes podría ser en parte responsable de la epilepsia idiopática generalizada, o las dos afecciones podrían tener diferentes edades de inicio. Las anomalías metabólicas que incluyen hiperglucemia, hiperosmolalidad leve e hiponatremia, contribuyen al desarrollo de epilepsia focal continua en un área de daño cerebral focal. Las convulsiones occipitales y hemianopsia pueden ser causadas por la hiperglucemia y pueden ir acompañadas de hallazgos especiales de MRI y VEP. El aumento de la incidencia de convulsiones y daño neuronal diferido resultante de la hiperglucemia pre-isquémica se corresponde con los niveles de corticosterona en lugar de con los niveles de glucosa y sugiere que la corticosterona tiene un mayor valor pronóstico que la glucosa en la predicción de daño isquémico cerebral.

[0028] El síndrome de deficiencia de GLUT1 es un trastorno que afecta principalmente al cerebro. Los individuos afectados generalmente tienen convulsiones que comienzan en los primeros meses de vida. Los bebés con síndrome de deficiencia de GLUT1 tienen un tamaño normal de la cabeza al nacer, pero el crecimiento del cerebro y el cráneo es a menudo lento, en casos graves dando lugar a un tamaño de la cabeza anormalmente pequeña (microcefalia). Los sujetos con síndrome de deficiencia de GLUT1 a menudo presentan retraso del desarrollo o discapacidad intelectual. El síndrome de deficiencia de GLUT1 también se asocia con otros problemas neurológicos, tales como la rigidez causada por tensar de forma anormal los músculos (espasticidad), dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia) y dificultades del habla (disartria). Algunos experimentan episodios de confusión, falta de energía (letargo), dolores de cabeza, espasmos musculares (mioclonía) o movimientos oculares irregulares involuntarios, en particular antes de las comidas.

La barrera hematoencefálica

[0029] La barrera hematoencefálica (BBB) sigue siendo un obstáculo importante para la liberación exitosa de medicamentos para tratar trastornos del sistema nervioso central (SNC), tumores cerebrales, y similares. La superación de la dificultad de suministrar agentes terapéuticos a las regiones específicas del cerebro presenta un reto importante para el tratamiento de la mayoría de trastornos cerebrales y trastornos que afectan al SNC. En su papel neuroprotector, La barrera hematoencefálica funciona para obstaculizar la liberación de muchos agentes de diagnóstico y terapéuticos potencialmente importantes para el cerebro. Las moléculas y genes terapéuticos que de otro modo podrían ser eficaces en el diagnóstico y la terapia no atraviesan la BBB en cantidades adecuadas.

[0030] Se han realizado varios enfoques a fin de facilitar el suministro de agentes terapéuticos a través de la BBB, incluyendo (1) la mejora o el aumento de la lipofilia del fármaco para aumentar la permeabilidad de la membrana de la molécula; (2) hacer que el fármaco sea más catiónico; (2) modificar químicamente el fármaco para reconocer un mecanismo de captación; y (3) la conjugación del fármaco a un chaperón molecular. Los procedimientos habituales incluyen lipo-conjugados, glicol-conjugados y glicolipo-conjugados. La glicosilación ha mostrado potencial como una metodología para mejorar la administración de fármacos a través de la BBB.

[0031] Recientemente, se ha estudiado la modificación de los fármacos con cadenas de azúcar como una estrategia para facilitar el transporte de fármacos a través de la BBB, a través del transportador GLUT1. Por ejemplo, Kriss et al. ((2000) Tetrahedron-Asymmetr., 11: 9-25) acoplaron β -D-glucosa a la molécula de péptido opioide. Se mostró que los glicopéptidos penetraban en el cerebro. Bilsky et al. ((2000) J. Med Chem. 43: 2586-2590), mostró que la fijación de azúcares simples a encefalinas daba lugar a un aumento de su penetración en la BBB. Bourasset et al. ((2003) J. Neurochem. 86: 1564-1567) demostraron que la captación de la morfina en el cerebro se incrementó en presencia de D-glucosa.

[0032] Existe una necesidad de terapias mejoradas para los trastornos y enfermedades asociadas con niveles y/o metabolismo de la glucosa cerebral alterada. También hay una necesidad para el suministro más eficiente agentes terapéuticos del SNC a través de la barrera hematoencefálica.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

5 **[0033]** Las realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren al hallazgo inesperado de que la suplementación de cromo mejora los transportadores de glucosa cerebral. En particular, la presente invención se refiere a una composición de cromo para el uso como se define en la reivindicación 1 adjunta.

10 **[0034]** También se describen en el presente documento procedimientos para potenciar los transportadores de glucosa al cerebro que incluyen identificar un sujeto en necesidad de un aumento del transporte de glucosa en el cerebro; y administrar al sujeto una cantidad de cromo eficaz para aumentar los niveles de GLUT1 o GLUT3 en el cerebro. En algunas realizaciones de la descripción, el sujeto tiene una enfermedad o trastorno asociado con la disminución del nivel de los transportadores de glucosa en el cerebro.

15 **[0035]** Según la presente invención, la enfermedad o trastorno a tratar o prevenir se selecciona de síndrome de deficiencia de GLUT1 o enfermedad de Huntington, es decir, enfermedades caracterizadas por niveles anormalmente bajos de GLUT1 o GLUT3 en el cerebro.

20 **[0036]** Las realizaciones proporcionadas en el presente documento también se refieren a composiciones que incluyen un agente que se dirige al cerebro o al sistema nervioso central (CNS) y cromo. El agente que se dirige al cerebro y/o sistema nervioso central puede ser seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de colinesterasa, un antidepresivo, un antipsicótico, un ansiolítico, un ayudante para dormir y un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el cromo es un complejo de cromo.

25 **[0037]** También se describen en el presente documento procedimientos para facilitar el transporte de un fármaco a través de la barrera hematoencefálica. En algunas realizaciones de la descripción, puede identificarse un sujeto que tiene necesidad de transporte de un agente a través de la barrera hematoencefálica. Al sujeto se le puede administrar el agente y cromo. En algunas realizaciones de la descripción, el cromo y el agente se administran sustancialmente de forma simultánea. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la descripción, se administra al sujeto una composición que incluye tanto el agente como el cromo. En algunas realizaciones de la descripción, el agente puede ser seleccionado del grupo que consiste en: inhibidor de la colinesterasa, un antidepresivo, un antipsicótico, un ansiolítico, un ayudante para dormir y un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones de la descripción, el sujeto puede ser pretratado mediante la administración de cromo, y posteriormente se administra un compuesto o agente que está glicosilado como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la descripción, el sujeto puede ser administrado con cromo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, o 20 veces al día, durante un período de días, 30 35 semanas, meses, o más tiempo, antes de administrarse un agente glicosilado.

40 **[0038]** También se describen en el presente documento usos de composiciones que incluyen cromo en la fabricación de un medicamento para aumentar los transportadores de glucosa cerebral, y/o para tratar y/o prevenir enfermedades o trastornos asociados con la alteración del metabolismo de la glucosa cerebral, o la función alterada del transporte de la glucosa cerebral.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

45 **[0039]** Las **figuras 1A y 1B** son gráficos de barras que muestran el porcentaje de la expresión de las proteínas GLUT1 (**Figura 1A**) y GLUT3 (**Figura 1B**) en el tejido cerebral en ratas con relación al control. Las ratas fueron alimentadas con una dieta estándar o una dieta alta en grasas. Las ratas no recibieron cromo (control), recibieron picolinato de cromo (CP), histidinato de cromo (CH) o una combinación de picolinato de cromo e histidinato de cromo (CP + CH), tal como se describe en el Ejemplo 1.

50 Las **Figuras 2A y 2B** son gráficos de barras que muestran el porcentaje de la expresión de las proteínas GLUT1 (**Figura 2A**) y GLUT3 (**Figura 2B**) en el tejido cerebral en ratas con relación al control. Las ratas fueron alimentadas con una dieta estándar o una dieta alta en grasas, en conjunción con el tratamiento con estreptozotocina (STZ). Las ratas no recibieron cromo (control) o recibieron picolinato de cromo (CP), tal como se describe en el Ejemplo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

55 **[0040]** Las realizaciones descritas en el presente documento se basan, en parte, en el descubrimiento sorprendente de los solicitantes de que el cromo regula por incremento los niveles de GLUT1 y GLUT3 en el tejido cerebral. Este hallazgo es particularmente inesperado en vista del estado de la técnica, que sugiere que ni GLUT1 ni GLUT3 están regulados por la insulina, para los que el cromo es un cofactor. Como regulador por incremento de GLUT1 y GLUT3 60 en el tejido cerebral, los solicitantes han descubierto que el cromo los complejos de cromo pueden utilizarse ventajosamente para tratar enfermedades y afecciones asociadas con la alteración del metabolismo de la glucosa cerebral, y, adicionalmente, para facilitar el transporte de fármacos y compuestos que usan GLUT1 y/o GLUT3 para cruzar la barrera hematoencefálica. En el presente documento se proporcionan composiciones para el aumento de GLUT1 y/o GLUT3 en los cerebros de los sujetos en el tratamiento o la prevención del síndrome de deficiencia de 65 GLUT1 o la enfermedad de Huntington.

Mejora de los transportadores de glucosa cerebral

5 [0041] La presente invención implica la mejora de los transportadores de glucosa cerebral en un sujeto en necesidad de los mismos. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "transportador de glucosa cerebral" (GLUT) se refiere a una proteína implicada en el transporte de glucosa facilitativo en el cerebro, ya sea ahora conocido o descubierto en el futuro. En particular, la presente invención mejora los niveles de GLUT1 o GLUT3 en el sujeto. La mejora de los niveles de GLUT1 o GLUT3 se refiere a un aumento de los productos de transcripción y/o productos de expresión de proteínas de GLUT1 o GLUT3 en el tejido cerebral, en comparación con un nivel en la línea base (es decir, antes del tratamiento con cromo). La mejora de los niveles de GLUT1 y GLUT3 en el sujeto puede ser independiente de la insulina y en algunas realizaciones se observan sujetos resistentes a la insulina y/o sujetos que tienen hiperinsulinemia

15 [0042] En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un mamífero. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sujeto puede seleccionarse del grupo que consiste en ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, primates, tales como monos, chimpancés y simios, y seres humanos. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

20 [0043] En algunas realizaciones, puede identificarse un sujeto con necesidad de mayores niveles de transportadores GLUT, tales como GLUT1 o GLUT3. En algunas realizaciones, puede identificarse que el sujeto tiene o estar en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección asociada con la alteración del metabolismo de la glucosa cerebral. Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede identificarse que el sujeto tiene o estar en riesgo de desarrollar una o más enfermedades o afecciones asociadas con niveles alterados de GLUT1 y/o GLUT3. Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede identificarse que el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar demencia y/o deterioro cognitivo, incluyendo el deterioro cognitivo leve (MCI), demencia leve, demencia moderada o demencia severa. Los varios tipos de demencia y/o deterioro cognitivo pueden evaluarse mediante procedimientos de rutina conocidos por los expertos en la técnica. Ciertas mediciones de atrofia (contracción) o disminución de metabolismo en las imágenes del cerebro (rastros PET o MRI) aumentan las posibilidades de desarrollar demencia en el futuro. La evaluación médica de la demencia puede incluir una exploración exhaustiva de los problemas de memoria, incluyendo informes de pérdida de memoria, tales como qué tipo de información se está olvidando y cuando, la duración del problema, y si se están produciendo otros problemas cognitivos (problemas con la organización, planificación, habilidades visuoespaciales, etc). La evaluación de la demencia y/o deterioro cognitivo puede incluir las siguientes pruebas no limitativas: análisis de sangre y/u orina, pruebas de memoria, pruebas de resolución de problemas, pruebas de recuento, pruebas de idiomas, tomografía computarizada (CT) y/o rastreos de imágenes mediante resonancia magnética (MRI) del cerebro, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), rastreos por PET, pruebas neurológicas, y similares.

35 [0044] En algunas realizaciones, el sujeto puede ser identificado como que tiene el síndrome de deficiencia de GLUT1. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sujeto puede ser identificado como que tiene una mutación SLC2A1, tal como se identifica mediante pruebas genéticas. Los sujetos identificados por tener una mutación SLC2A1 pueden mostrar una función reducida de la proteína transportadora de glucosa de tipo 1 producida a partir de una copia del gen en cada célula. Esto es suficiente para el mantenimiento del suministro de energía neuronal, habilidades motoras, aprendizaje y memoria, y el comportamiento de alimentación. La función del transportador reducido disminuye la disponibilidad de glucosa, lo que da lugar a signos y síntomas del síndrome de deficiencia de GLUT1.

45 [0045] El cromo utilizado en la composición para usar en la presente invención puede proporcionarse en cualquier forma, por ejemplo, CrCl_3 , un complejo de cromo, o similares. Ejemplos no limitativos de complejos de cromo útiles en las realizaciones dadas a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, complejos de dinicotinato de cromo que tienen un ligando de carboxilato como tercer ligando. El tercer ligando se puede seleccionar del grupo que consiste en alanina, ácido aspártico, asparagina, arginina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, tirosina, triptófano, valina, ácido gálico, ácido cinámico, ácido hidroxicitrico y 5-hidroxitriptófano. El tercer ligando puede ser un carboxilato sencillo (por ejemplo, propionato), un carboxilato que tiene otra funcionalidad de coordinación (por ejemplo, aminoácidos o hidroxilados), y/o un carboxilato que tiene electrones pi disponibles para una potencial unión secundaria al cromo a través de los orbitales d del cromo (por ejemplo, tirosina o triptófano) o glutamato, cisteína, aspartato, triptófano, cinamato y similares. Otros complejos de cromo útiles en las realizaciones descritas en el presente documento incluyen complejos de cromo y uno, dos o tres ligandos seleccionados del grupo que consiste en glicina, alanina, ácido aspártico, asparagina, arginina, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, tirosina, triptófano, valina, ácido gálico, ácido cinámico, ácido hidroxicitrico, 5-hidroxitriptófano y ácido nicotínico.

60 [0046] Algunos complejos de cromo útiles en las realizaciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: histidinato de cromo, trihistidinato de cromo y polihistidinato de cromo, dinicocisteinato de cromo; dinicotinato triptófano de cromo; dinicotinato tirosina de cromo; dinicotinato hidroxicitrato de cromo; dinicotinato cinamato de cromo; dinicotinato galato de cromo; dinicotinato 5-hidroxitriptófano de cromo; dinicotinato aspartato de cromo; dinicotinato glutamato de cromo; dinicotinato arginato de cromo; tris(triptófano) de cromo; nicotinato de cromo; picolinato de cromo, trifenilalanina de cromo; tris(tirosina) de cromo; tris(hidroxicitrato) de cromo; tris(5-hidroxitriptófano) de cromo; tris(cinamato) de cromo; y tris(galato) de cromo.; los complejos de cromo descritos en el presente documento son de cromo que tienen tres ligandos carboxilato diferentes. Mediante la variación de los

ligandos de ácido nicotínico, glutamato, cisteinato, aspartato, argininato, tirosina y triptófano, se pueden producir al menos 30 posibles complejos de cromo.

5 **[0047]** En varios casos, el ligando o ligandos tienen la capacidad de unirse al cromo a través de su grupo funcional carboxilato, así como a través de interacción orbital d con electrones pi. Esta interacción secundaria entre el ligando y el cromo puede aumentar la biodisponibilidad y la absorción de cromo.

10 **[0048]** En algunas realizaciones, los complejos de cromo pueden ser complejos de cromo trivalente y al menos uno y no más de tres ligandos de tirosina o triptófano. En realizaciones específicas, la presente invención proporciona complejos de cromo, tales como tris(triptófano) de cromo (III) y tris(tirosina) de cromo (III).

15 **[0049]** En algunas realizaciones, los complejos de cromo pueden ser complejos de cromo trivalente y uno o más compuestos extraídos de plantas. Ejemplos no limitantes de plantas de las que estos compuestos pueden extraerse incluyen plantas, tales como género *Garcinia*, *Groffonia simplicifolia*, corteza de canela, gallarita, zumaque, hamamelis, hojas de té y corteza de roble. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el cromo puede ser proporcionado en forma de hidroxicitrato de cromo, hidroxitriptófano de cromo, cinamato de cromo y galato de cromo.

20 **[0050]** Preferentemente, el cromo se proporciona como una combinación de picolinato de cromo e histidinato de cromo, o como una combinación de nicotinato de cromo e histidinato de cromo.

[0051] El cromo se proporciona al sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para mejorar o aumentar los niveles de GLUT1 y/o GLUT3 en el cerebro.

25 **[0052]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de una composición que se administra que paliará en cierto grado uno o más de los signos o síntomas de

[0053] enfermedad de Huntington o síndrome de deficiencia de GLUT1.

30 **[0054]** En algunas realizaciones, el cromo se puede suministrar al sujeto en una cantidad entre aproximadamente 0,001 µg hasta aproximadamente 10 g, preferiblemente por día. Por ejemplo, la cantidad de cromo puede ser 0,001 g, 0,01 µg, 0,1 µg, 0,2 µg, 0,3 µg, 0,4 µg, 0,5 µg, 0,6 µg, 0,7 µg, 0,8 µg, 0,9 µg, 1 µg, 2 µg, 3 µg, 4 µg, 5 µg, 6 µg, 7 µg, 8 µg, 9 µg, 10 µg, 15 µg, 20 µg, 25 µg, 30 µg, 35 µg, 40 µg, 45 µg, 50 µg, 55 µg, 60 µg, 65 µg, 70 µg, 75 µg, 80 µg, 85 µg, 90 µg, 95 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg, 225 µg, 250 µg, 275 µg, 300 µg, 325 µg, 350 µg, 375 µg, 400 µg, 425 µg, 450 µg, 475 µg, 500 µg, 525 µg, 575 µg, 600 µg, 625 µg, 650 µg, 675 µg, 700 µg, 725 µg, 750 µg, 775 µg, 800 µg, 825 µg, 850 µg, 875 µg, 900 µg, 925 µg, 950 µg, 975 µg, 1000 µg, 1,25 g, 1,5 g, 1,75 g, 2,0 g, 2,25 g, 2,5 g, 2,75 g, 3,0 g, 3,25 g, 3,5 g, 3,5 g, 3,75 g, 4,0 g, 4,25 g, 4,5 g, 4,75 g, 5,0 g, 5,25 g, 5,5 g, 5,75 g, 6,0 g, 6,25 g, 6,5 g, 6,75 g, 7,0 g, 7,25 g, 7,5 g, 7,75 g, 8,0 g, 8,25 g, 8,5 g, 8,75 g, 9,0 g, 8,25 g, 9,5 g, 9,75 g, 10 g, o más, o cualquier intervalo o cantidad entre cualquiera de dos de los valores anteriores.

40 **[0055]** En algunas realizaciones, el cromo se administra al sujeto 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, o más, por día, durante un período de tiempo, tal como 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, o más, o cualquier cantidad de tiempo entre los valores anteriores.

45 **[0056]** La mejora o aumento de GLUT1 o GLUT3 puede, en algunas realizaciones, detectarse. Por ejemplo, se pueden utilizar procedimientos convencionales para determinar la cantidad de metabolismo o actividad de glucosa del cerebro. Una mejora o aumento puede referirse a cualquier cambio positivo, por ejemplo, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 12%, 15%, 20%, 25 %, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 150%, o más de la línea de base, o cualquier intervalo o cantidad entre cualquiera de dos de los valores anteriores.

50 **[0057]** En algunas realizaciones, la cantidad de cromo es eficaz para disminuir los síntomas asociados con las afecciones descritas en el presente documento en aproximadamente 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50 %, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%.

55 **[0058]** En algunas realizaciones, al sujeto se puede administrar un segundo agente, además de y en conjunción con el cromo. En algunas realizaciones, el segundo agente puede ser un agente quelante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, al sujeto pueden administrarse aminoácidos D o L, fórmulas de triaminoácidos, incluyendo, pero no limitado a, trifenilalanina, trihistidina, triarginina, ácido picolínico, ácido nicotínico, o ambos ácido picolínico y ácido nicotínico. Agentes quelantes, tales como histidina, ácido picolínico y ácido nicotínico, están disponibles de muchas fuentes comerciales, incluyendo Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) (ácido picolínico; catálogo No. P5503; ácido nicotínico; catálogo No. PN4126). Preferentemente, la relación del complejo de cromo con el agente quelante administrado es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10 (p/p), más preferentemente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (p/p). Alternativamente, la relación molar de complejo de cromo con el agente quelante no

complejado puede ser preferiblemente de 1:1, y puede ser de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:10. Se pueden incluir más de un agente quelante, por ejemplo, el ácido nicotínico y el ácido picolínico, en las composiciones descritas en el presente documento, o administrarse a sujetos en los procedimientos descritos en el presente documento.

[0059] En algunas realizaciones, el segundo agente puede ser un agente terapéutico para el tratamiento del deterioro de la función cognitiva, tal como inhibidores de la colinesterasa, memantina, suplementos de vitamina E, suplementos de fosfolípidos, suplementos de ácidos grasos omega-3. Otros fosfolípidos y ácidos grasos omega-3 se pueden usar también en combinación con un complejo de picolinato de cromo. Otros fosfolípidos incluyen fosfatidil etanolamina, fosfatidil glicerol y fosfatidilcolina (lecitina). Otros ácidos grasos omega-3 incluyen el ácido α -linoleico (ALA).

[0060] En algunas realizaciones, el segundo agente puede ser un agente terapéutico utilizado para tratar una afección o trastorno o síntomas asociados con los mismos asociados con la alteración del metabolismo de la glucosa cerebral, tales como la expresión o actividad alteradas de GLUT1 y/o GLUT3. Por ejemplo, los ejemplos de agentes terapéuticos no limitantes incluyen inhibidores de la colinesterasa, tales como donepezil (ARICEPT®); rivastigmina (EXELON®); galantamina (RADAZYNE®); memantina (NAMENDA®); tacrina (COGNEX®); amantadina; slegilina; levodopa/carbidopa; levodopa/benserazida; entacapona; tolcapona; bromocriptina; pergolida; ropinirol; cabergolina; apomorfina; lisurida; biperideno HCl (AKINETON®); mesilato de benztropina (COGENTIN®); Proclidina, trihexifenidilo; tetrabenazina (XENAZINE®); clonazepam (KLONOPINAND®); clozapina (CLOZARIL®); nortriptilina (PAMELOR®); Litio (ESKALITHAND®); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como citalopram escitalopram (LEXAPRO®), fluvoxamina (LUVOX®), paroxetina (PAXIL®), fluoxetina (PROZAC®) y sertralina (ZOLOFT®), antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, desipramina, nortriptilina, duloxetina, desvenlafaxina, mirtazepina; inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI), tales como fenelzina (NARDIL®), tranilcipromina (PARNATE®); venlafaxina, bupropión (WELLBUTRIN®); antipsicóticos atípicos, tales como amisulprida, Aripiprazole, asenapina, iloperidona, melperona, olanzapina, paliperidona, perospirona, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, ziprasidona; antipsicóticos, tales como clorpromazina, fluphenazina, haloperidol, moindona, tiotixeno, tioridazina, trifluoperazina, loxaina, perfenazina, proclorperazina, pimozida, auclopentixol, Ritalin, metilina, metadato, focalina, dayrana, Concerta, Adderall, Dexedrina, Vyvanse, clonidina (CATAPRES®), guanfacina (TENEX®); atomoxetina (STRATTERA®), memantina, vitamina E, un fosfolípido o un ácido graso omega-3 y similares, o cualquier combinación de los mismos.

[0061] En algunas realizaciones, el cromo se puede administrar a un sujeto tomando un agente antipsicótico o antineurótico. En algunas realizaciones, el cromo puede minimizar los efectos secundarios asociados con agentes terapéuticos antipsicóticos y/o antineuróticos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente antipsicótico y/o agente antineurótico en combinación con aproximadamente 0,001 mg/día a aproximadamente 10 mg/día de cromo. Los efectos secundarios pueden incluir, por ejemplo, aumento de peso, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento de la adiposidad, impacto negativo sobre la función o funciones cognitivas, y combinaciones de los mismos.

[0062] En algunas realizaciones, el cromo y el segundo agente se proporcionan en una sola composición. En algunas realizaciones, el cromo y el segundo agente se proporcionan en composiciones separadas. En realizaciones en las que el cromo y el segundo agente se proporcionan en composiciones separadas, los agentes se pueden administrar simultáneamente, o sustancialmente de forma simultánea. Sustancialmente de forma simultánea se refiere en menos de 1 minuto, 5 minutos, 10 minutos 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 5 horas, 10 horas, 15 horas o 24 horas. En realizaciones en las que el cromo y el segundo agente se proporcionan en composiciones separadas, el cromo y el segundo agente se pueden administrar secuencialmente en cualquier orden.

[0063] En algunas realizaciones, se pueden medir los síntomas o afecciones asociadas con la deficiencia de GLUT1 y/o GLUT3, tras el tratamiento con cromo.

[0064] La administración de las composiciones descritas en el presente documento puede ser mediante cualquiera de los procedimientos de administración descritos en el presente documento o mediante procedimientos de administración conocidos por un experto en la técnica. Las composiciones pueden administrarse por vía oral, a través de nutrición parenteral, por ejemplo, un tubo de alimentación o por vía intravenosa, y a través de otros medios conocidos.

[0065] Para la administración oral, las composiciones descritas en el presente documento pueden proporcionarse como un comprimido, suspensión acuosa u oleosa, polvo dispersable o gránulo, emulsión, cápsula dura o blanda, jarabe, elixir, o bebida. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticamente aceptables y dichas composiciones pueden contener uno o más de los siguientes agentes: edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los agentes edulcorantes y aromatizantes aumentarán la palatabilidad de la preparación. Los comprimidos que contienen complejos de cromo mezclados con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de comprimidos son aceptables. Vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, son compatibles con los otros ingredientes de la formulación (así como no perjudiciales para el paciente). Tales excipientes incluyen diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa,

fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

[0066] Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas pueden contener el complejo de cromo de la invención en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de suspensión, agentes de dispersión o humectantes, uno o más conservantes, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

[0067] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. La suspensión oleosa puede contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden conservarse mediante un antioxidante añadido, tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes.

[0068] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un agente colorante.

[0069] Las preparaciones de cromo para administración parenteral pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se pueden emplear aceites fijos estériles convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden igualmente utilizar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de preparaciones inyectables.

[0070] Las composiciones también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas, tales como goma arábiga y goma de tragacanto de origen natural, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

[0071] Se entenderá por el experto en la materia que la cantidad de cromo o complejo de cromo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

[0072] Cuando se administra a un mamífero, por ejemplo, a un animal para uso veterinario o para la mejora del ganado, o a un humano para uso terapéutico, las composiciones descritas en el presente documento se administran en forma aislada o como la forma aislada en una composición terapéutica. Tal como se usa en el presente documento, "aislado" significa que las composiciones descritas en el presente documento se separan de otros componentes de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula o comida, preferiblemente cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferiblemente, a través de técnicas convencionales, las composiciones descritas en el presente documento se purifican. Tal como se usa en el presente documento, "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos 95%, preferiblemente al menos 98% de la composición.

[0073] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se proporcionan al sujeto por vía oral. En otras realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se proporcionan por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, mediante infusión intravenosa o inyección en bolo, mediante absorción a través de recubrimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otro agente biológicamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Varios

sistemas de administración útiles en los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y se pueden utilizar para administrar un compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, se administra más de una composición según la invención a un individuo.

5 **[0074]** Otros modos de administración útiles en los procedimientos incluyen, pero no se limitan a intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación, o por vía tópica, particularmente a los oídos, nariz, ojos o piel. El modo preferido de administración se deja a la discreción del profesional, y dependerá en parte del sitio de la afección a tratar. En la mayoría de casos, la administración dará lugar a la liberación de las composiciones descritas en el presente documento en el torrente sanguíneo.

10 **[0075]** En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar una o más composiciones descritas en el presente documento localmente al área en necesidad de tratamiento. Esto puede lograrse, por ejemplo, y no a modo de limitación, mediante infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en conjunción con un apósito para heridas después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas o fibras. En una realización, la administración puede ser mediante inyección directa en el sitio (o sitio anterior) de un tejido de placa aterosclerótica

15 **[0076]** En ciertas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, puede ser deseable introducir una o más composiciones descritas en el presente documento en el sistema nervioso central mediante cualquier vía adecuada, incluyendo inyección intraventricular, intratecal o epidural. La inyección intraventricular puede ser facilitada por un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

20 **[0077]** La administración pulmonar también se puede emplear, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y formulación con un agente de aerosolización, o por medio de perfusión en un fluorocarbono o tensoactivo pulmonar sintético. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes tradicionales y vehículos, tales como triglicéridos.

25 **[0078]** Preferiblemente, las composiciones descritas en el presente documento se formulan con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o listado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos farmacéuticos pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Cuando se administra a un paciente, las composiciones de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. El agua es un vehículo preferido cuando las composiciones de la invención se administran por vía intravenosa. Las soluciones salinas y soluciones acuosa de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes, tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, caliza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH.

30 **[0079]** Las presentes composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, pellets, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma adecuado para su uso.

35 **[0080]** En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan para administración oral, por ejemplo en forma de comprimidos, pastillas de chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires. Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento para la administración oral se pueden formular también en alimentos y mezclas de alimentos. Las composiciones administradas oralmente pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes, tales como menta, aceite de gaulteria, o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Además, cuando está en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de este modo una acción sostenida durante un período prolongado de tiempo. Membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto accionador osmóticamente activo son también adecuadas para compuestos y composiciones administrados por vía oral descritos en el presente documento. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto accionador, que se hincha para desplazar el agente o la composición

de agente a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden esencialmente cero en oposición a los perfiles de pico de formulaciones de liberación inmediata. También se puede utilizar un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar, tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Tales vehículos son preferiblemente de calidad farmacéutica.

[0081] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento pueden estar en forma de paquetes de nutracéuticos no limitados a alimentos funcionales, bebidas, barras, suplementos dietéticos, cápsulas, en forma de polvo o en forma de gelatina, paquetes o kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos con una o más composiciones descritas en el presente documento. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de fabricación, uso o venta para la administración humana. En una cierta realización, los nutracéuticos pueden estar en forma de un kit que contiene más de un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit puede incluir información que informa a los individuos que el cromo puede aumentar los niveles de transportadores de glucosa cerebral, por ejemplo, los niveles de GLUT1 y/o GLUT3. El kit puede incluir información que informa a los individuos que el cromo puede aumentar el metabolismo de la glucosa cerebral y/o que el cromo puede disminuir la resistencia a la insulina del cerebro. El kit también puede incluir información que informa a los individuos que el cromo puede ser beneficioso para mejorar o prevenir el deterioro cognitivo y/o los síntomas asociados con una enfermedad o trastorno asociado con la disminución del metabolismo de la glucosa cerebral y/o disminución de los niveles de transportador de glucosa cerebral.

[0082] Las composiciones descritas en el presente documento pueden someterse a ensayo in vitro e in vivo, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, pueden utilizarse ensayos in vitro para determinar si la administración de un compuesto específico descrito en el presente documento o una combinación de composiciones descritas en el presente documento es preferente para la mejora de los síntomas asociados con niveles alterados de GLUT1 y/o GLUT3 en las enfermedades a tratar de acuerdo con la presente invención. Las composiciones descritas en el presente documento también se pueden demostrar que son eficaces y seguras usando sistemas de modelos animales.

Procedimientos para mejorar la administración de agentes a través de la barrera hematoencefálica

[0083] También se describen en el presente documento compuestos mejorados, composiciones, compuestos y procedimientos para la liberación de agentes terapéuticos a través de la barrera hematoencefálica. El agente terapéutico puede ser un compuesto que no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica, o que no cruza la barrera hematoencefálica en absoluto, por ejemplo, debido a la hidrofilia, tamaño, carga, y similares. El compuesto puede ser glicosilado, por ejemplo, incluir uno o más azúcares, tales como glucosa, manosa, fructosa, galactosa, y similares. El compuesto puede incluir un oligosacárido ligado a N, un oligosacárido ligado a O, un enlace de α -D glucosa, un enlace β -D-glucosa, un enlace de α -D-galactosa o un enlace β -D-galactosa, un enlace manosa, y similares. El compuesto puede comprender un resto glucosa unido a través de un enlace amida, éster, carbamato, peptídico o glicosídico.

[0084] El compuesto glicosilado puede ser un agente quimioterapéutico, tal como clorambucilo, arsénico, cisplatino, fluorouracilo, topotecán, carboplatino, mesilato de imatinib, erlotinib, ácido todo trans-retinoico, gemcitabina, malato de sunitinib, hidroxiurea, oxaliplatino, estramustina, 2-desoxicoformicina, fludarabina, mitotano, suramina, docetaxel, paclitaxel, arabinósido de citosina, doxorubicina, dacarbazina, temozolamida, vincristina, vinblastina, vinorelbina, fludarabina, cladribina, pentostatina, mitomicina, mitoxantrona, capecitabina, difenilhidramina, ranitidina, tenipósido, etopósido, citarabina, procarbazona, 6-mercaptopurina, aldesleucina, diftotox, diftotox, interferón α , sorafenib, bortezomib, talidomida, lenalidomida, ketoconazol, flutamida, estramustina, ciclofosfamida, ifosfamida, interleucina 2, interferón β , interferón γ , adriamicina, y similares, o cualquier combinación de los mismos.

[0085] El compuesto de este aspecto de la descripción puede ser un inhibidor de la colinesterasa, tal como donepezil (ARICEPT®); rivastigmina (EXELON®); galantamina (RADAZYNE®); memantina (NAMENDA®); tacrina (COGNEX®); amantadina; slegilina; levodopa/carbidopa; levodopa/benserazida; entacapona; tolcapona; bromocriptina; pergolida; ropinirol; cabergolina; apomorfina; lisurida; biperideno HCl (AKINETON®); mesilato de benztropina (COGENTIN®); Prociclidina, trihexifenidilo; tetrabenazina (XENAZINE®); clonazepam (KLOPINAND®); clozapina (CLOZARIL®); nortriptilina (PAMELOR®); Litio (ESKALITHAND®); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como citalopram escitalopram (LEXAPRO®), fluvoxamina (LUVOX®), paroxetina (PAXIL®), fluoxetina (PROZAC®) y sertralina (ZOLOFT®), antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, desipramina, nortriptilina, duloxetina, desvenlafaxina, mirtazepina; inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI), tales como fenelzina (NARDIL®), tranilcipromina (PARNATE®); venlafaxina, bupropión (WELLBUTRIN®); antipsicóticos atípicos, tales como amisulprida, Aripiprazole, asenapina, iloperidona, melperona, olanzapina, paliperidona, perospirona, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, ziprasidona; antipsicóticos, tales como clorpromazina, fluphenazina, haloperidol, moindona, tiotixeno, tioridazina, trifluoperazina, loxaina, perfenazina, proclorperazina, pimozida, auclopentixol, Ritalin, metilina, metadato, focalina, dayrana, Concerta, Adderall, Dexedrina,

Vyvanse, clonidina (CATAPRES®), guanfacina (TENEX®); atomoxetina (STRATTERA®), difenilhidramina, doxilamina, estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam, oxazepam, prazepam, alprazolam, fluritrazepam, trimipramina, eszopiclona, zaleplon, zolpidem, ramelteon, trazodona memantina, vitamina E, un fosfolípido o un ácido graso omega-3 y similares, o cualquier combinación de los mismos.

5 [0086] Los procedimientos de este aspecto de la descripción incluyen proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que se dirige al cerebro y/o el sistema nervioso central, y proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de cromo. El cromo se puede proporcionar al sujeto en una cantidad eficaz para mejorar o
10 aumentar los niveles de GLUT1 y/o GLUT3 en el cerebro, o una cantidad terapéuticamente eficaz, tal como se describe en el presente documento, y preferiblemente una cantidad entre aproximadamente 0,001 µg y aproximadamente 10 µg.

15 [0087] El cromo y el agente que se dirige al cerebro y/o el sistema nervioso central pueden ser proporcionados en una forma de dosificación individual, por ejemplo, un solo comprimido, una única infusión, etc. El cromo y el agente pueden ser proporcionados de forma secuencial, en forma de dosificación separadas, tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, el cromo y el agente se administran sustancialmente de forma simultánea.

20 [0088] El cromo se puede administrar al sujeto 1 vez, 2 veces, 3 veces, 4 veces 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, o más, por día, durante un periodo de tiempo, tal como 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, o más, o cualquier cantidad de tiempo entre los valores anteriores, antes de la administración, o durante la administración del agente que se dirige al cerebro y/o sistema nervioso central.

25 Composiciones

30 [0089] Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento se refieren a composiciones que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en una cantidad terapéuticamente eficaz de cromo y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que se dirige al cerebro y/o sistema nervioso central. Como se usa en el presente documento, la frase el "agente que se dirige al cerebro y/o el sistema nervioso central" se refiere a agentes que tienen un sitio de acción en el cerebro o el sistema nervioso central, incluyendo agentes que deben cruzar la barrera hematoencefálica.

35 [0090] Los ejemplos de agentes que se dirigen al cerebro y/o sistema nervioso central incluyen, sin limitación, agentes quimioterapéuticos para tumores intracerebrales, por ejemplo, clorambucilo, arsénico, cisplatino, fluorouracilo, topotecán, carboplatino, mesilato de imatinib, erlotinib, ácido todo trans-retinoico, gemcitabina, malato de sunitinib, hidroxiurea, oxaliplatino, estramustina, 2-desoxicofurmidina, fludarabina, mitotano, suramina, docetaxel, paclitaxel, arabinósido de citosina, doxorubicina, dacarbazina, temozolamida, vincristina, vinblastina, vinorelbina, fludarabina, cladribina, pentostatina, mitomicina, mitoxantrona, capecitabina, difenilhidramina, ranitidina, tenipósido, etopósido, citarabina, procarbazona, 6-mercaptopurina, aldesleucina, difitox, difitox, interferón α, sorafenib, bortezomib, talidomida, lenalidomida, ketoconazol, flutamida, estramustina, ciclofosfamida, ifosfamida, interleucina 2, interferón β, interferón γ, adriamicina, y similares, o cualquier combinación de los mismos.

45 [0091] Otros agentes que se dirigen al cerebro o el sistema nervioso central incluyen, sin limitación, antidepresivos, antipsicóticos, ayudas para dormir y agentes terapéuticos para afecciones cognitivas y trastornos proporcionados en el presente documento, incluyendo, pero no limitado a, inhibidores de la colinesterasa, tales como donepezil (ARICEPT®); rivastigmina (EXELON®); galantamina (RADAZYNE®); memantina (NAMENDA®); tacrina (COGNEX®); amantadina; slegilina; levodopa/carbidopa; levodopa/benserazida; entacapona; tolcapona; bromocriptina; pergolida; ropinirol; cabergolina; apomorfina; lisurida; biperideno HCl (AKINETON®); mesilato de benztropina (COGENTIN®); Proclidina, trihexifenidilo; tetrabenazina (XENAZINE®); clonazepam (KILONOPINAND®); clozapina (CLOZARIL®); nortriptilina (PAMELOR®); Litio (ESKALITHAND®); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como citalopram escitalopram (LEXAPRO®), fluvoxamina (LUVOX®), paroxetina (PAXIL®), fluoxetina (PROZAC®) y sertralina (ZOLOFT®), antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, desipramina, nortriptilina, duloxetina, desvenlafaxina, mirtazepina; inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI), tales como fenelzina (NARDIL®), tranilcipromina (PARNATE®); venlafaxina, bupropión (WELLBUTRIN®); antipsicóticos atípicos, tales como amisulprida, Aripiprazole, asenapina, iloperidona, melperona, olanzapina, paliperidona, perospirona, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, ziprasidona; antipsicóticos, tales como clorpromazina, flupenhazina, haloperidol, moindona, tiotixeno, tiordazina, trifluoperazina, loxaina, perfenazina, proclorperazina, pimozida, aucloperitoxol, Ritalin, metilina, metadato, focalina, dayrana, Concerta, Adderall, Dexedrina, Vyvanse, clonidina (CATAPRES®), guanfacina (TENEX®); atomoxetina (STRATTERA®), difenilhidramina, doxilamina, estazolam, flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam, oxazepam, prazepam, alprazolam, fluritrazepam, trimipramina, eszopiclona, zaleplon, zolpidem, ramelteon, trazodona memantina, vitamina E, un fosfolípido o un ácido graso omega-3 y similares, o cualquier combinación de los mismos.

65 [0092] Habiendo descrito en general la invención, la misma se entenderá mejor por referencia a ciertos ejemplos

específicos que se incluyen en el presente documento para propósitos de ilustración solamente y pretenden ser limitativos a menos que se especifique lo contrario.

EJEMPLOS

5 Ejemplo 1 – El cromo aumenta los niveles de transportador de glucosa cerebral en sujetos con obesidad y/o resistencia a la insulina

10 **[0093]** Con el fin de analizar si el cromo afectaba a la disminución de los niveles de los transportadores de glucosa cerebral GLUT1 y GLUT3 inducida por la resistencia a la insulina, se compararon los niveles de los productos de expresión de GLUT1 y GLUT3 entre animales resistentes a insulina y animales hiperglucémicos, con y sin la administración de cromo.

15 **[0094]** Brevemente, se indujeron la resistencia a la insulina y la hiperglucemia en ratas Wistar macho mediante la alimentación de una dieta alta en grasas (HFD, 40% de las calorías como grasa). Un grupo de control sano recibió una dieta estándar (12% de calorías como grasa). Las ratas fueron alimentadas con sus dietas durante todo el estudio de 12 semanas.

20 **[0095]** Las ratas (10/grupo) se dividieron en grupos: control sano (Control), HFD, y HFD + CrHis. Las ratas tratadas con cromo (Cr) se alimentaron con CrHis (110 mcg/kg de peso corporal/d). El tratamiento con Cr se inició a principios del estudio y continuó durante 12 semanas. Después de 12 semanas, los niveles de cromo y la expresión de GLUT-1 y GLUT-3 (transferencia Western) se midieron a partir de homogeneizados de tejido cerebral. También se midieron el peso corporal, los niveles de cromo en suero y los niveles de glucosa en sangre.

25 **[0096]** Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 1. Las ratas alimentadas con una dieta alta en grasa presentaban niveles disminuidos de manera significativa de cromo en el cerebro, en comparación con el control (-26%). Los niveles de GLUT-1 (-38%) y GLUT-3 (-11,2%) también eran significativamente menores en comparación con el control. Las ratas alimentadas con la dieta alta en grasa también presentaban un aumento significativo del peso corporal (+ 14%), un aumento de los niveles de glucosa en sangre (+ 30%) y una disminución de los niveles de cromo en suero (-20%) en comparación con el control.

30 **[0097]** La adición de histidinato de cromo a la dieta alta en grasas aumentó significativamente los niveles de cromo cerebrales y en suero, aumentó los niveles de GLUT-1 y GLUT-3 en el cerebro y disminuyó el peso corporal y los niveles de glucosa en sangre, en comparación con la dieta alta en grasa sola. Los datos se presentan en la TABLA 1, a continuación, y en la Figura 1.

Tabla 1. Comparación de variables de la eficacia después del tratamiento (promedio ± s.e.m.)

	Control	HFD	HFD + CrHis
Peso corporal (g)	288,7 ± 3,0 ^a	329,2 ± 1,3 ^b	315,1 ± 1,9 ^c
Glucosa en sangre (mg/dl)	101,5 ± 1,6 ^a	132,3 ± 2,3 ^b	116,4 ± 2,1 ^c
Cromo en suero (ng/g)	16,9 ± 0,4 ^a	13,6 ± 0,3 ^b	22,0 ± 0,6 ^c
Cromo en cerebro (ng/g)	15,6 ± 0,3 ^a	11,2 ± 0,2 ^b	17,7 ± 0,2 ^c
GLUT-1 (% de control)	100,0 ± 1,2 ^a	62 ± 1,5 ^b	89,5 ± 0,3 ^c
GLUT-3 (% de control)	100,0 ± 0,6 ^a	88,8 ± 3,8 ^b	106,3 ± 1,5 ^a

Las letras diferentes representan una significancia estadística (p < 0,01) entre grupos

40 **[0098]** Los datos anteriores demuestran que la administración de cromo puede mejorar la expresión de GLUT-1 y GLUT-3 en el cerebro. Además, los datos muestran que la mejora es independiente de la insulina y se observa incluso en sujetos resistentes a la insulina. Por tanto, el cromo proporciona un suplemento potente útil en el tratamiento, la gestión, o la prevención de enfermedades o trastornos asociados con la alteración del metabolismo de la glucosa cerebral. Este resultado fue inesperado, ya que se ha observado que ni GLUT1 ni GLUT3 están influenciados por la insulina. Este estudio también muestra que una dieta alta en grasas disminuye los niveles de cromo cerebrales, y los niveles de GLUT-1 y GLUT-3 en el cerebro.

50 Ejemplo 2 - El cromo aumenta los niveles de transportador de glucosa cerebral en sujetos con diabetes y/o resistencia a la insulina

[0099] Con el fin de analizar si el cromo afectaba a la disminución de los niveles de los transportadores de glucosa cerebral GLUT1 y GLUT3 inducida por la diabetes, se compararon los niveles de los productos de expresión de GLUT1 y GLUT3 entre animales de control sanos y animales con diabetes de tipo 2; con y sin administración de cromo.

55 **[0100]** Se produjo un modelo animal de la diabetes tipo 2 mediante la alimentación de ratas Sprague-Dawley macho (n = 10) con una dieta alta en grasas (HFD, 40% Kcal de la grasa) durante 2 semanas, a continuación, administración intraperitoneal de estreptozotocina (STZ, 40 mg/kg). A las ratas tratadas con HFD y las ratas tratadas con HFD/STZ

se les administraron entonces 80 µg de picolinato de cromo/kg de peso corporal/día durante 12 semanas. El picolinato de cromo se obtuvo de Nutrition 21, Purchase, Nueva York. Las ratas Sprague-Dawley (dieta de control estándar) no tratadas y las ratas tratadas con HFD/STZ no administradas con cromo sirvieron como controles.

5 **[0101]** Después de 12 semanas, los niveles de cromo y la expresión de GLUT-1 y GLUT-3 (transferencia Western) se midieron a partir de homogeneizados de tejido cerebral.

10 **[0102]** La adición de cromo a la dieta de las ratas diabéticas produjo un aumento significativo de los niveles de cromo en el cerebro y el suero, un aumento de los niveles de GLUT-1 y GLUT 3 en el cerebro, en comparación con los grupos no administrados con cromo. Los datos se muestran gráficamente en la Figura 2.

Ejemplo 3

15 **[0103]** Se identifica que un sujeto tiene el síndrome de deficiencia de GLUT1. El sujeto se presenta con uno o más síntomas asociados con el síndrome de deficiencia de GLUT1, tales como la presencia de una mutación SLC2A1, problemas neurológicos asociados con la deficiencia de GLUT1, tales como la rigidez causada por una tensión anormal de los músculos (espasticidad), dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia) y dificultades del habla (disartria). El sujeto puede experimentar episodios de confusión, falta de energía (letargo), dolores de cabeza, espasmos musculares (mioclonía), o movimientos oculares involuntarios irregulares, en particular antes de las comidas.

20 **[0104]** Al sujeto se le administran entre 50 µg y 5000 µg de complejo de histidinato de cromo, picolinato de cromo o una combinación de histidinato de cromo/picolinato de cromo por día. El histidinato de cromo se administra oralmente. Después de un período de tiempo, se observa una reducción en uno o más de los síntomas de la deficiencia de GLUT1.

Ejemplo de Referencia 4

30 **[0105]** Se identifica que un sujeto tiene las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. El sujeto se presenta con uno o más síntomas que incluyen cambios en la memoria que perturban la vida cotidiana, retos en problemas de planificación o de resolución de problemas, dificultades para completar tareas familiares, confusión con el tiempo o lugar, problemas para comprender imágenes visuales y relaciones espaciales, nuevos problemas con palabras para hablar o escribir, mala colocación de las cosas y pérdida de la capacidad de volver sobre los pasos, disminución o falta de juicio, retiro del trabajo o actividad social y cambios en el estado de ánimo y personalidad.

35 **[0106]** Al sujeto se le administran entre 50 µg y 5000 µg de cromo proporcionado como una combinación de picolinato de cromo e histidinato de cromo. El cromo se administra oralmente. El estado del sujeto, según la evaluación de uno o más síntomas de la enfermedad, no empeora o mejora con el tiempo.

40 Ejemplo de Referencia 5

[0107] Se identifica que un sujeto tiene la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba de detección demencia de rutina, tal como una prueba de dibujar un reloj, una prueba de tiempo y cambio, una prueba de olfato, o similares, y/o muestra síntomas de la enfermedad de Alzheimer, tal como se evidencia mediante rastreo por PET.

45 **[0108]** Al sujeto se le administran entre 50 µg y 5000 µg de cromo como nicotinato de cromo, picolinato de cromo, o una combinación de picolinato de cromo y histidinato de cromo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos estándar para la enfermedad de Alzheimer. El cromo se administra oralmente. El estado del sujeto, según la evaluación de uno o más síntomas de la enfermedad, no empeora o mejora durante un período de cinco días

50 Ejemplo de referencia 6

[0109] Se identifica que un sujeto tiene la enfermedad de Parkinson mediante procedimientos convencionales.

55 **[0110]** Al sujeto se le administran entre 50 µg y 5000 µg de polihistidinato de cromo. El cromo se administra oralmente. El estado del sujeto, según la evaluación de uno o más síntomas de la enfermedad, no empeora o mejora con el tiempo.

60 Ejemplo de Referencia 7

[0111] Un sujeto se identifica que tiene un deterioro cognitivo leve mediante procedimientos convencionales.

[0112] Al sujeto se le administran entre 50 µg y 5000 µg de complejo de cromo. El cromo se administra oralmente. El estado del sujeto, según la evaluación de uno o más síntomas de la enfermedad, no empeora con el tiempo.

65

Ejemplo de Referencia 8

5 [0113] Un sujeto se presenta con síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Al sujeto se le administran entre 50 µg y 5000 µg de complejo de cromo, y un derivado de L-dopa o dopamina unida mediante un espaciador de ácido succínico a cualquiera de la posición C-3 de la glucosa o de la posición C-6 de manosa.

[0114] El estado del sujeto, según la evaluación de uno o más síntomas de la enfermedad, mejora con el tiempo.

10 Ejemplo de Referencia 9

[0115] Un sujeto se presenta con síntomas de ADHD. Al sujeto se le administran entre 50 µg y 5000 µg de complejo de cromo, y un derivado de Ritalin que lleva un sustituyente de glucosa, por ejemplo, en su anillo fenilo.

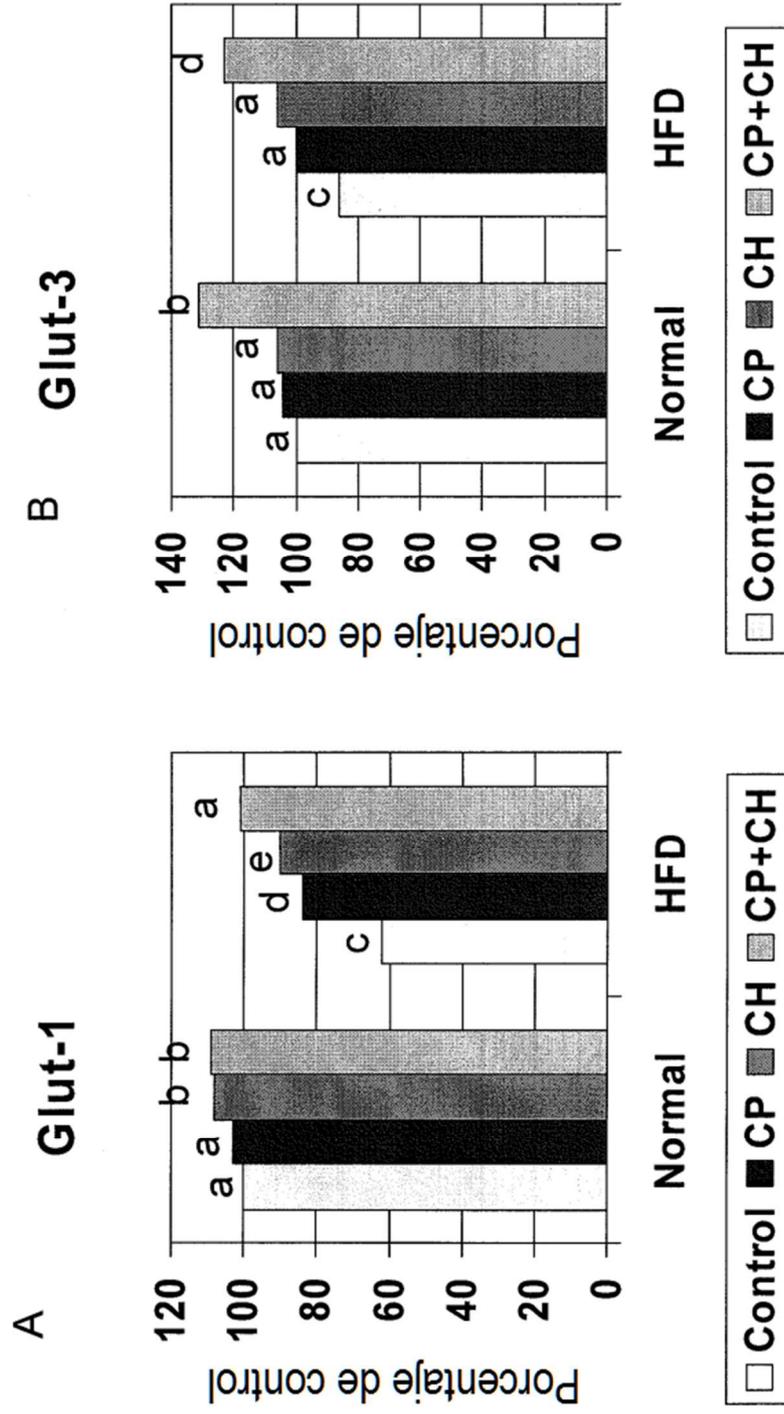
15 [0116] El estado del sujeto, según la evaluación de uno o más síntomas de la enfermedad, mejora con el tiempo.

20 [0117] La descripción anterior detalla ciertas realizaciones de la invención. Se entenderá, sin embargo, que sin importar el nivel de detalle que aparece en el texto anterior, la invención se puede practicar de muchas maneras. Como también se ha indicado anteriormente, hay que señalar que el uso de terminología particular cuando se describen ciertas características o aspectos de la invención no debe tomarse que implique que la terminología se está redefiniendo en el presente documento para limitarse para incluir cualquier característica específica de las características o aspectos de la invención con los que está asociada esa terminología. Por consiguiente, el alcance de la invención debe interpretarse de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas y cualquier equivalente de las mismas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición de cromo para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con un nivel disminuido de GLUT1 o GLUT3 en el cerebro seleccionadas entre síndrome de deficiencia de GLUT1 o enfermedad de Huntington, mediante el aumento de GLUT1 o GLUT3 en el cerebro.
2. Composición para usar, según la reivindicación 1, en la que dicha composición es para usar en el tratamiento o prevención del síndrome de deficiencia de GLUT1.
- 10 3. Composición para usar, según la reivindicación 1, en la que dicha composición es para usar en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Huntington.
4. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el cromo es un complejo de cromo.
- 15 5. Composición para usar, según la reivindicación 4, en la que el complejo de cromo se selecciona del grupo que consiste en: histidinato de cromo, trihistidinato de cromo, polihistidinato de cromo, dinicocisteinato de cromo; dinicotinato triptófano de cromo; dinicotinato tirosina de cromo; dinicotinato hidroxicitrato de cromo; dinicotinato cinamato de cromo; dinicotinato galato de cromo; dinicotinato 5-hidroxitriptófano de cromo; dinicotinato aspartato de cromo; dinicotinato glutamato de cromo; dinicotinato arginato de cromo; tris(triptófano) de cromo; nicotinato de cromo, picolinato de cromo, trifenilalanina de cromo; tris(tirosina) de cromo; tris(hidroxicitrato) de cromo; tris(5-hidroxitriptófano) de cromo; tris(cinamato) de cromo; y tris(galato) de cromo.
- 20 6. Composición para usar, según la reivindicación 4, en la que el complejo de cromo es histidinato de cromo.
- 25 7. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente quelante.
8. Composición para usar, según la reivindicación 7, en la que el agente quelante se selecciona del grupo que consiste en histidina, ácido picolínico, ácido nicotínico, o una combinación de ácido picolínico y nicotínico.
- 30 9. Composición para usar, según la reivindicación 7, en la que el cromo es un complejo de cromo, y en la que la relación molar de complejo de cromo con respecto al agente quelante no complejo está entre 5:1 y 1:10.
- 35 10. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha composición comprende entre 0,001 µg y 10 g de cromo.
11. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se formula para la administración oral.
- 40 12. Composición para usar, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición es para la administración una vez al día al sujeto.

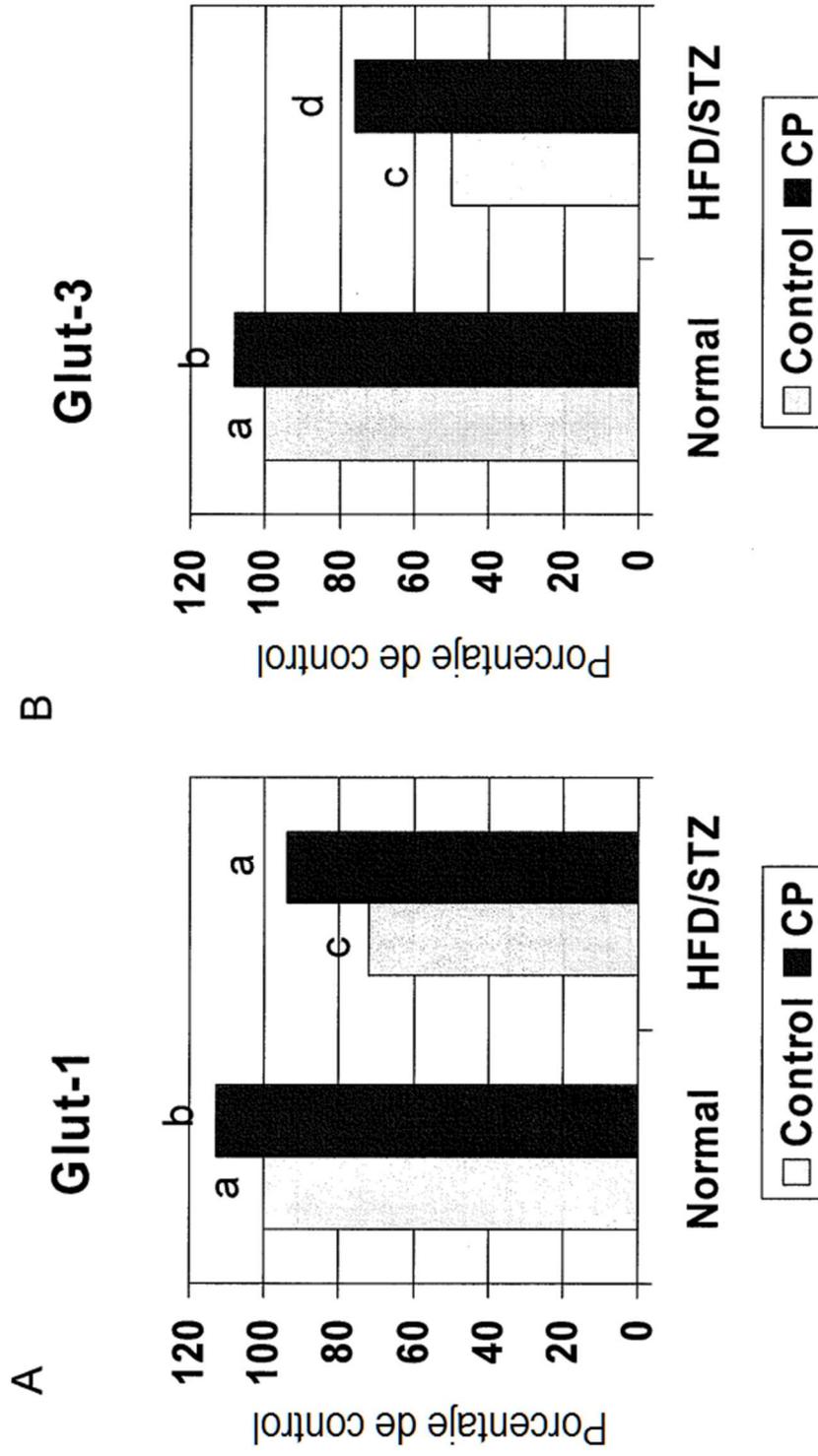
Figura 1
Ratas HFD: Glut-1 y Glut-3 en cerebro



CP = picolinato de cromo ; CH = histidinato de cromo
 Las columnas con diferentes letras son significativamente diferentes ($p < 0,05$)

Figura 2

Ratas HFD/STZ: Glut-1 y Glut-3 en cerebro



CP = Picolinato de cromo
Las columnas con diferentes letras son significativamente diferentes ($p < 0,05$)