

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 800**

51 Int. Cl.:

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2001 E 09001380 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2065041**

54 Título: **Uso de triglicéridos de cadena media para el tratamiento y la prevención de la enfermedad del Parkinson resultante de un metabolismo neuronal reducido**

30 Prioridad:

01.05.2000 US 200980 P

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

06.04.2020

73 Titular/es:

**CERECIN INC. (100.0%)
44 Cook Street, Suite 100-71
Denver, CO 80206, US**

72 Inventor/es:

HENDERSON, SAMUEL T.

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 752 800 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de triglicéridos de cadena media para el tratamiento y la prevención de la enfermedad del Parkinson resultante de un metabolismo neuronal reducido

5

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere al campo de agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con un metabolismo neuronal reducido.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La Enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo, que afecta principalmente a los ancianos. Hay dos formas de AD, de aparición temprana y de aparición tardía. La AD de aparición temprana es rara, ataca a individuos susceptibles a partir de la treintena, y frecuentemente está asociada a mutaciones en un pequeño conjunto de genes. La AD de aparición tardía es común, ataca a los setenta u ochenta años, y es una enfermedad multifactorial con muchos factores de riesgo genéticos. La AD de aparición tardía es la causa principal de demencia en personas de más de 65 años. Se estima que del 7-10% de la población Estadounidense por encima de los 65, y hasta el 40% de la población Estadounidense de más de 80 años padece AD (McKhann et al., 1984; Evans et al. 1989). En las primeras fases de la enfermedad, los pacientes sufren pérdida de memoria y orientación. A medida que avanza la enfermedad, otras funciones cognitivas se alteran, hasta que el paciente queda completamente incapacitado. Se han propuesto muchas teorías para describir la cadena de sucesos que dan origen a AD, pero, en el momento de la presentación de esta solicitud, la causa sigue siendo desconocida. Actualmente, no existe prevención o tratamiento eficaz para AD. Los únicos fármacos para tratar AD en el Mercado hoy en día, Aricept® y Cognex®, son inhibidores de acetilcolinesterasa. Estos fármacos no se dirigen a la patología subyacente de AD. Simplemente potencian la eficacia de las células nerviosas que aún son capaces de funcionar. Puesto que la enfermedad continúa, los beneficios de este tratamiento son escasos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

[0003] Los casos de aparición temprana de AD son raros (~5%), se producen antes de los 60 años y se asocian frecuentemente con mutaciones en tres genes, presenilina-1 (PS1), presenilina-2 (PS2) y proteína precursora de amiloide (APP) (para una revisión véase Selkoe, 1999). Estos casos de AD de aparición temprana muestran un declive cognitivo y lesiones neuropatológicas que son similares a las que se encuentran en AD de aparición tardía. La AD se caracteriza por la acumulación de marañas neurofibrilares (NFT) y depósitos de β -amiloide en placas seniles (SP) y vasos sanguíneos cerebrales. El principal constituyente de las placas seniles es el péptido β -amiloide ($A\beta$), que se obtiene de la proteína APP mediante procesamiento proteolítico. Las proteínas de presenilina pueden facilitar la escisión de APP. El péptido $A\beta$ es amiloidogénico y, en ciertas condiciones, formará fibrillas insolubles. Sin embargo, la toxicidad del péptido $A\beta$ y las fibrillas sigue siendo controvertida. En algunos casos $A\beta$ ha demostrado ser neurotóxico, mientras que otros lo encuentran neurotrófico (para revisiones véase Selkoe, 1999). Se supone que la causa de AD de aparición temprana es la acumulación de proteínas agregadas en neuronas susceptibles. Se supone que las mutaciones en APP conducen a la acumulación directa de $A\beta$ fibrilar, mientras que se ha propuesto que las mutaciones en PS1 o PS2 conducen a acumulación indirecta de $A\beta$. No se ha resuelto cómo diversas mutaciones en PS1 y PS2 conducen a una mayor acumulación de $A\beta$. La acumulación de proteínas agregadas es común a muchos trastornos neurodegenerativos progresivos, incluyendo Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y Corea de Huntington (para una revisión véase Koo et al., 1999). Las pruebas sugieren que la acumulación de proteínas agregadas inhibe el metabolismo celular y la producción de ATP. Coherente con esta observación es el descubrimiento de que la amortiguación de la capacidad energética de las neuronas con creatina retrasará la aparición de ELA en modelos en ratón transgénico (Klivenyi et al., 1999). Gran parte de la técnica anterior sobre AD se centró en inhibir la producción de o la agregación de péptidos $A\beta$; tales como la Patente de Estados Unidos N° 5.817.626, Patente de Estados Unidos N° 5.854.204, y Patente de Estados Unidos N° 5.854.215. Otra técnica anterior para tratar AD incluye, la Patente de Estados Unidos N° 5.385.915 "Treatment of amyloidosis associated with Alzheimer disease using modulators of protein phosphorylation", la Patente de Estados Unidos N° 5.538.983, "Method of treating amyloidosis by modulation of calcium." Los intentos de aumentar la supervivencia neuronal mediante el uso de factores de crecimiento nerviosos estaban relacionados con el suministro de células completas, genes o proteínas, tales como se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.650.148 "Method of grafting genetically modified cells to treat defects, disease or damage of the central nervous system", y la Patente de Estados Unidos N° 5.936.078 "DNA and protein for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease."

60

65

[0004] La gran mayoría (~95%) de los casos de AD son de aparición tardía, produciéndose a los setenta u ochenta años. La AD de aparición tardía no está asociada con mutaciones en APP, PS1 o PS2, aunque muestra lesiones neuropatológicas y síntomas que son similares a los descubiertos en AD de aparición temprana. Puesto que AD de aparición tardía es la forma más común, se denominará en este documento como AD, mientras que AD de aparición temprana se denominará como tal. La similar neuropatología y síntomas externos de AD de aparición temprana y de aparición tardía condujeron a la "hipótesis de la cascada amiloide de AD" (Selkoe, 1994). Este modelo sostiene que AD de aparición temprana y tardía resultan de la acumulación de depósitos tóxicos de amiloide. El modelo especula que, en casos de aparición temprana, el amiloide se acumula rápidamente, mientras que en aparición tardía, el

amiloide se acumula lentamente. Gran parte de la investigación sobre prevención y tratamiento de AD se centraba en la inhibición de la acumulación de amiloide. Sin embargo, la hipótesis de la cascada amiloide sigue siendo controvertida. Los depósitos de amiloide pueden ser un marcador de la enfermedad y no la causa. La traducción del trabajo original del Dr. Alzheimer sobre la neuropatología de AD, relata que no estaba a favor del punto de vista de que las placas seniles eran la causa. Afirma "Estos cambios se encuentran en los ganglios basales, la médula, el cerebelo y la médula espinal, aunque no hay placas en absoluto en esos puntos o solamente hay placas aisladas. Así que debemos concluir *que las placas no son la causa de la demencia senil sino solamente una característica que acompaña a la involución senil del sistema nervioso central.*" Las palabras en cursiva son de su puño y letra (Davis y Chisholm, 1999). Muchos años de investigación no han resuelto esta cuestión (para una revisión de la hipótesis amiloide véase Selkoe, 1999, para el argumento contrario véase Neve et al., 1998). Puesto que la presente invención se refiere al metabolismo neuronal reducido asociado con AD, no depende de la validez de la hipótesis de la cascada amiloide.

[0005] Se ha propuesto que varios factores de riesgo genéticos contribuyen a la susceptibilidad a AD de aparición tardía. Sin embargo, solamente la variación alélica en la molécula de transporte de lípidos apolipoproteína E (apoE) se ha definido de forma reproducible como un factor de riesgo genético para AD de aparición tardía. ApoE funciona como ligando en el proceso de internalización mediada por receptor de lipoproteínas ricas en lípidos. Estos complejos de lipoproteínas contienen fosfolípidos, triglicéridos, colesterol y lipoproteínas. Existen varias variaciones alélicas bien caracterizadas en el locus apoE, y se denominan como apoE2, E3 y E4. ApoE4 está asociada con un mayor riesgo de AD, mientras que apoE2 y E3 no. El aumento de la dosificación del alelo E4 aumenta el riesgo de AD, y rebaja la edad de aparición. Sin embargo, apoE4 no es una causa invariable de AD. Algunos individuos, que son homocigóticos para el alelo E4, no muestran síntomas de AD ni siquiera a los noventa años (Beffert et al., 1998).

[0006] Una predicción de la observación de que apoE4 está asociada con AD es que poblaciones con una alta prevalencia del alelo E4 también tendrían una alta incidencia de AD. Sin embargo, lo contrario parece ser cierto. Poblaciones geográficamente distintas tienen frecuencias diferentes de alelos apoE. Por ejemplo, la variante E4 es mucho más común en África frente al Reino Unido. En un estudio de sudafricanos de raza negra e Individuos de raza Caucásica de Cambridge, Inglaterra, el alelo apoE4 estaba presente en el 48% de los sudafricanos de raza negra en comparación con el 20,8% de los Caucásicos (Loktionov et al, 1999). De hecho, el alelo E4 está ampliamente extendido por toda África (Zekraoui et al, 1997). Los estudios sobre AD son difíciles de realizar en países en desarrollo, pero los estudios que se han realizado muestran una incidencia muy baja de AD en las comunidades africanas, 1% frente al 6% en poblaciones de Estados Unidos (Hall et al, 1998). Aún más sorprendente es que la normalmente robusta asociación entre AD y apoE4 está ausente en los casos africanos (Osuntokun et al, 1995). Esto sugiere que algo es diferente entre los nativos de África y los ciudadanos de Estados Unidos, que son en gran medida de ascendencia Europea. Quizás las poblaciones africanas tienen algún factor genético diferente que las protege de AD. Esto es improbable, puesto que se descubrió que la incidencia de AD en una población de Afroamericanos de Indianápolis, Indiana EEUU (6,24%) era mucho mayor que en una población étnicamente similar en Ibadan, Nigeria (1,4%) (Hall et al, 1998). Esto sugiere que el vínculo entre apoE4 y AD tiene algún fuerte componente medioambiental.

[0007] ApoE4 es el alelo ancestral, es el más similar al apoE descubierto en chimpancés y otros primates, mientras que los alelos E2 y E3 surgieron exclusivamente en el linaje humano, (Hanlon y Rubinsztein, 1995). Los cambios en apoE fueron provocados probablemente por un cambio en la dieta en seres humanos ancestrales. Los alelos E2 y E3 pueden haber surgido en poblaciones como una adaptación a la agricultura (Corbo y Scacchi, 1999).

[0008] El metabolismo de apoE4 en la circulación humana es diferente del alelo apoE3 no asociado a AD (Gregg et al., 1986). El alelo E4 está asociado con niveles inusualmente altos de lipoproteínas circulantes (Gregg et al., 1986). En particular, el alelo E4 da como resultado tasas de eliminación de VLDL reducidas, lo que conduce a mayores niveles de partículas de VLDL y LDL en la sangre (Knouff, et al. 1999). Las partículas de VLDL y LDL contienen niveles más altos de triglicéridos que las partículas de HDL. Los niveles aumentados de VLDL circulante en individuos portadores de apoE4 se deben a la reducida utilización de ácidos grasos causada por la unión preferente de apoE4 a partículas de quilomicrón y VLDL. La técnica anterior sugería que apoE4 contribuye a AD debido al suministro ineficaz de fosfolípidos a las neuronas (para una revisión véase Beffert et al., 1998). Sin embargo, apoE4 también contribuye a un uso reducido de triglicéridos.

[0009] En el sistema nervioso central (CNS), apoE juega un papel principal en el transporte y redistribución de colesterol y lípidos. La importancia de apoE en el cerebro queda resaltada por la ausencia de otras apolipoproteínas plasmáticas clave tales como apoA1 y apoB en el cerebro (Roheim et al., 1979). El ARNm de ApoE se encuentra de forma predominante en astrocitos en el CNS. Los astrocitos funcionan como células de apoyo a las neuronas y pueden utilizar eficazmente ácidos grasos para producir energía. Puesto que el cerebro carece de otras apolipoproteínas, depende únicamente de apoE para el transporte de lípidos, incluyendo triglicéridos. Aunque la técnica anterior sobre el papel de apoE en AD se ha centrado en el transporte de fosfolípidos, apoE también suministra ácidos grasos libres en forma de triglicéridos a los astrocitos. Los ácidos grasos suministrados por lipoproteínas pueden convertirse en cuerpos cetónicos por los astrocitos para su uso como fuente de energía alternativa a la glucosa. Una alternativa a la hipótesis de la remodelación neuronal, es que la unión preferente de apoE4 a partículas de VLDL impide el acceso eficaz del astrocito a los triglicéridos. El acceso reducido a los

triglicéridos da como resultado una disponibilidad reducida de ácidos grasos y una producción reducida de cuerpos cetónicos, y por lo tanto una fuente alternativa de energía reducida para neuronas cerebrales. Esta reducción del suministro de energía puede volverse crítica cuando el metabolismo de la glucosa está comprometido.

5 **[0010] Metabolismo y Enfermedad de Alzheimer** En el momento de la presentación de esta solicitud, la causa de AD sigue siendo desconocida, pero un gran grupo de pruebas ha dejado claro que la enfermedad de Alzheimer está asociada con un metabolismo neuronal reducido. En 1984, Blass y Zemcov propusieron que la AD es el resultado de una tasa metabólica reducida en subpoblaciones de neuronas colinérgicas. Sin embargo, ha quedado claro que AD no está restringida a sistemas colinérgicos, sino que implica muchos tipos de sistemas transmisores, y varias regiones diferenciadas del cerebro. La tomografía por emisión de positrones mostró una mala utilización de glucosa en los cerebros de pacientes de AD, y este metabolismo alterado puede detectarse bien antes de que aparezcan los signos clínicos de demencia (Reiman et al., 1996; Messier y Gagnon, 1996; Hoyer, 1998). Adicionalmente, algunas poblaciones de células, tales como células de somatostatina de la corteza en cerebros con AD son más pequeñas, y tienen un aparato de Golgi reducido; indicando ambas cosas actividad metabólica reducida (para una revisión véase Swaab et al. 1998). Las mediciones de las tasas metabólicas cerebrales en individuos sanos frente a pacientes de AD demostraron una reducción del 20-40% del metabolismo de la glucosa en pacientes de AD (Hoyer, 1992). El metabolismo de la glucosa reducido da como resultado niveles críticamente bajos de ATP en pacientes de AD. Además, se descubrió que la gravedad de la reducción estaba correlacionada con la densidad de las placas seniles (Meier-Ruge, et al. 1994).

20 **[0011]** Adicionalmente, los componentes moleculares de la señalización de insulina y la utilización de la glucosa están alterados en pacientes de AD. La glucosa es transportada a través de la barrera hematoencefálica y se usa como fuente de energía principal en el cerebro adulto. De forma coherente con el alto nivel de utilización de la glucosa, los cerebros de mamíferos están bien provistos de receptores de insulina e IGF, especialmente en las áreas de la corteza y el hipocampo, que son importantes para el aprendizaje y la memoria (Frolich et al., 1998). En pacientes a los que se diagnosticó AD, se observaron mayores densidades de receptor de insulina en muchas regiones del cerebro, pero el nivel de actividad tirosina quinasa que normalmente está asociado con el receptor de insulina era menor, ambas cosas con respecto a controles de la misma edad (Frolich et al., 1998). La mayor densidad de receptores representa el aumento de los niveles de receptor para compensar la reducida actividad del receptor. Se sabe que la activación del receptor de insulina estimula la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K). La actividad de PI3K se reducida en pacientes de AD (Jolles et al., 1992; Zubenko et al., 1999). Además, se descubrió que la densidad de los principales transportadores de glucosa en el cerebro, GLUT1 y GLUT3 era del 50% de la de controles de la misma edad (Simpson y Davies 1994). El metabolismo de la glucosa alterado en AD condujo a la teoría de que la AD puede ser una forma de resistencia a insulina en el cerebro, similar a la diabetes de tipo II (Hoyer, 1998). La inhibición de la actividad del receptor de insulina puede inducirse de forma exógena en los cerebros de ratas mediante inyección intracerebroventricular de estreptozotocina, un conocido inhibidor del receptor de insulina. Estos animales desarrollan defectos progresivos de aprendizaje y de memoria (Lannert y Hoyer, 1998). Mientras que la utilización de glucosa está alterada en cerebros de pacientes de AD, el uso de los cuerpos cetónicos, beta-hidroxibutirato y acteoacetato no resulta afectado (Ogawa et al. 1996).

40 **[0012]** La causa del metabolismo neuronal reducido en AD sigue siendo desconocida. Sin embargo, el envejecimiento puede exacerbar el metabolismo de la glucosa reducido en AD. La estimulación por insulina de la captación de glucosa está alterada en ancianos, lo que conduce a una reducida acción de insulina y una resistencia a insulina aumentada (para una revisión véase Finch y Cohen, 1997). Por ejemplo, después de una carga de glucosa, la glucosa media en el plasma es del 10-30% más alta en aquellos con más de 65 años que en sujetos más jóvenes. Por lo tanto, factores de riesgo genéticos para AD pueden dar como resultado un metabolismo neuronal ligeramente comprometido en el cerebro. Estos defectos solamente serían evidentes en posteriores fases de la vida cuando el metabolismo de la glucosa se vuelve alterado, y de este modo contribuye al desarrollo de AD. Puesto que los defectos en la utilización de glucosa están limitados al cerebro en AD, el hígado no es "consciente" del estado del cerebro y no moviliza ácidos grasos (véase la sección de Metabolismo Cerebral posteriormente). Sin cuerpos cetónicos que usar como fuente de energía, las neuronas del cerebro del paciente de AD mueren lenta e inexorablemente por falta de alimento.

55 **[0013]** Los intentos de compensar tasas metabólicas cerebrales reducidas en pacientes de AD han conseguido cierto éxito. El tratamiento de pacientes de AD con altas dosis de glucosa e insulina aumenta los valores cognitivos (Craft et al., 1996). Sin embargo, puesto que la insulina es un polipéptido y debe ser transportado a través de la barrera hematoencefálica, el suministro al cerebro es complicado. Por lo tanto, la insulina se administra por vía sistémica. Una gran dosis de insulina en el torrente sanguíneo puede conducir a hiperinsulinemia, que causará irregularidades en otros tejidos. Estas dos desventajas hacen a este tipo de terapia difícil y plagada de complicaciones. Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad de un agente que pueda aumentar la tasa metabólica cerebral y posteriormente las capacidades cognitivas de un paciente que padece enfermedad de Alzheimer.

65 **[0014] Metabolismo Cerebral** El cerebro tiene una tasa metabólica muy alta. Por ejemplo, usa el 20 por ciento del total de oxígeno consumido en estado de reposo. Las neuronas del cerebro necesitan grandes cantidades de ATP para las funciones celulares generales, el mantenimiento de un potencial eléctrico, la síntesis de neurotransmisores

y el remodelado sináptico. Los actuales modelos proponen que, en condiciones fisiológicas normales, las neuronas del cerebro humano adulto dependen exclusivamente de la glucosa para obtener energía. Puesto que las neuronas carecen de reservas de glucógeno, el cerebro depende de un suministro continuo de glucosa desde la sangre para funcionar apropiadamente. Las neuronas están muy especializadas y solamente pueden metabolizar eficazmente unos pocos sustratos, tales como glucosa y cuerpos cetónicos. Esta limitada capacidad metabólica hace a las neuronas cerebrales especialmente vulnerables a cambios de sustratos energéticos. Por lo tanto, la súbita interrupción del suministro de glucosa al cerebro da como resultado el daño neuronal. Sin embargo, si los niveles de glucosa descienden gradualmente, tal como durante el ayuno, las neuronas comenzarán a metabolizar cuerpos cetónicos en lugar de glucosa y no se producirá ningún daño neuronal.

[0015] Las células de apoyo a las neuronas, células gliales, presentan un metabolismo mucho más diverso y pueden metabolizar muchos sustratos, en particular, las células gliales son capaces de utilizar ácidos grasos para la respiración celular. Las neuronas del cerebro no pueden oxidar eficazmente ácidos grasos y por lo tanto dependen de otras células, tales como células hepáticas y astrocitos para oxidar ácidos grasos y producir cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos se producen a partir de la oxidación incompleta de ácidos grasos y se usan para distribuir energía por todo el cuerpo cuando los niveles de glucosa son bajos. En una dieta Occidental normal, rica en carbohidratos, los niveles de insulina son altos y no se utilizan ácidos grasos como fuente de energía, por lo tanto los niveles de cetona en sangre son muy bajos, y la grasa se almacena y no se usa. Semejante escenario explica la prevalencia de la obesidad.

[0016] Los modelos actuales proponen que solamente durante estados especiales, tales como desarrollo neonatal y periodos de inanición, el cerebro utilizará cuerpos cetónicos como fuente de energía. La oxidación parcial de ácidos grasos da origen a D-beta-hidroxiacetato (D-3-hidroxiacetato) y acetoacetato, que junto con acetona se denominan colectivamente cuerpos cetónicos. Los mamíferos recién nacidos dependen de la leche para desarrollarse. La principal fuente de carbono en la leche es la grasa (los carbohidratos suponen menos del 12% del contenido calórico de la leche). Los ácidos grasos de la leche se oxidan para dar origen a cuerpos cetónicos, que a continuación se difunden en la sangre para proporcionar una fuente de energía para el desarrollo. Numerosos estudios mostraron que los sustratos preferidos para la respiración en el cerebro del mamífero recién nacido en desarrollo son cuerpos cetónicos. Coherente con esta observación es el descubrimiento bioquímico de que los astrocitos, oligodendrocitos y neuronas, tienen toda capacidad para metabolizar de forma eficaz los cuerpos cetónicos (para una revisión véase Edmond, 1992). Pero solamente los astrocitos son capaces de oxidar eficazmente los ácidos grasos.

[0017] El cuerpo normalmente produce pequeñas cantidades de cuerpos cetónicos. Sin embargo, puesto que estos se utilizan rápidamente, la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre es muy baja. Las concentraciones de cuerpos cetónicos en sangre suben en una dieta baja en carbohidratos, durante periodos de ayuno y en diabéticos. En una dieta baja en carbohidratos, los niveles de glucosa en sangre son bajos, y la secreción de insulina pancreática no se estimula. Esto desencadena la oxidación de ácidos grasos para su uso como fuente de energía cuando la glucosa es limitante. Análogamente, durante el ayuno o la inanición, las reservas de glucógeno del hígado se agotan rápidamente, y la grasa se moviliza en forma de cuerpos cetónicos. Puesto que tanto una dieta baja en carbohidratos como el ayuno no dan como resultado un rápido descenso de los niveles de glucosa en sangre, el cuerpo tiene tiempo de aumentar los niveles de cetona en sangre. El aumento de cuerpos cetónicos en sangre proporciona al cerebro una fuente de energía alternativa, y no se produce daño celular. Puesto que el cerebro tiene unas demandas energéticas tan altas, el hígado oxida grandes cantidades de ácidos grasos hasta que el cuerpo se satura literalmente en cuerpos cetónicos. Por lo tanto, cuando una fuente insuficiente de cuerpos cetónicos se asocia con una mala utilización de la glucosa, se produce un daño grave a las neuronas. Puesto que las células gliales son capaces de utilizar una gran diversidad de sustratos, éstas son menos susceptibles a defectos en el metabolismo de la glucosa que las neuronas. Esto es coherente con la observación de que las células gliales no degeneran ni mueren en AD (Mattson, 1998).

[0018] Como se ha descrito en la sección de Metabolismo y Enfermedad de Alzheimer, en AD, las neuronas del cerebro son incapaces de utilizar glucosa y comienzan a verse privadas de alimento hasta morir. Puesto que los defectos se limitan al cerebro y el metabolismo periférico de la glucosa es normal, el cuerpo no aumenta la producción de cuerpos cetónicos, por lo tanto las neuronas del cerebro mueren lentamente por falta de alimento. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de una fuente de energía para células cerebrales que muestran metabolismo de la glucosa comprometido en pacientes de AD. El metabolismo de la glucosa comprometido es un rasgo distintivo de AD; por lo tanto, la administración de dicho agente proporcionará beneficios a aquellos que padecen AD.

[0019] Triglicéridos de Cadena Media (MCT) El metabolismo de MCT difiere de los más habituales triglicéridos de cadena larga (LCT) debido a las propiedades físicas de MCT y sus ácidos grasos de cadena media (MCFA) correspondientes. Debido a la corta longitud de la cadena de MCFA, tienen temperaturas de fusión más bajas, por ejemplo el punto de fusión de MCFA (C8:0) es 16,7°C, en comparación con 61,1°C para los LCFA (C16:0). Por lo tanto, los MCT y MCFA son líquidos a temperatura ambiente. Los MCT están altamente ionizados a pH fisiológico, por lo tanto tienen una solubilidad mucho mayor en soluciones acuosas que los LCT. La mayor solubilidad y el pequeño tamaño de los MCT también aumentan la velocidad a la cual se forman partículas de emulsión finas. Estas pequeñas partículas de emulsión crean una mayor área superficial para la acción por lipasas gastrointestinales.

Adicionalmente, los 2-monoglicéridos de cadena media isomerizan más rápidamente que los de cadena larga, permitiendo una hidrólisis más rápida. Algunas lipasas en el pre-duodeno preferentemente hidrolizan MCT a MCFA, que a continuación son parcialmente absorbidos directamente por la mucosa estomacal (Hamosh, 1990). Aquellos MCFA que no son absorbidos en el estómago, son absorbidos directamente en la vena porta y no se empaquetan en lipoproteínas. Los LCFA se empaquetan en quilomicrones y son transportados a través del sistema linfático, mientras que los MCFA son transportados a través de la sangre. Puesto que la sangre transporta mucho más rápidamente que la linfa, el hígado se perfunde rápidamente con MCFA.

[0020] En el hígado el principal destino metabólico de los MCFA es la oxidación. El destino de los LCFA en el hígado depende del estado metabólico del organismo. Los LCFA son transportados al interior de la mitocondria para la oxidación usando carnitina palmitoiltransferasa I. Cuando las condiciones favorecen el almacenamiento de grasas, se produce malonil-CoA como intermedio en la lipogénesis. La Malonil-CoA inhibe alostéricamente a la carnitina palmitoiltransferasa I, y de este modo inhibe el transporte de LCFA al interior de la mitocondria. Este mecanismo de retroalimentación impide ciclos fútiles de lipólisis y lipogénesis. Los MCFA son, en gran medida, inmunes a las regulaciones que controlan la oxidación de LCFA. Los MCFA entran en la mitocondria en gran cantidad sin el uso de carnitina palmitoiltransferasa I, por lo tanto los MCFA evitan esta etapa reguladora y son oxidados independientemente del estado metabólico del organismo. En gran medida, puesto que los MCFA entran en el hígado rápidamente y se oxidan con rapidez, grandes cantidades de cuerpos cetónicos se producen fácilmente a partir de MCFA.

[0021] Numerosas patentes se refieren al uso de MCT. Ninguna de estas patentes se refiere al uso específico de MCT para el tratamiento y la prevención de la Enfermedad de Alzheimer. Patentes tales como la Patente de Estados Unidos Nº 4.528.197 "Controlled triglyceride nutrition for hypercatabolic mammals" y la Patente de Estados Unidos Nº 4.847.296 "Triglyceride preparations for the prevention of catabolism" se refieren al uso de MCT para impedir el catabolismo en el cuerpo que se produce en quemaduras y otras lesiones graves.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

[0022] La presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de la pérdida de la función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido, en la enfermedad de Parkinson que comprende administrar una cantidad eficaz de triglicéridos de cadena media a un paciente en necesidad de los mismos. La administración puede ser oral o intravenosa. Los triglicéridos de cadena media pueden estar emulsionados y se pueden administrar conjuntamente con L-carnitina o un derivado de L-carnitina.

[0023] La presente invención también proporciona un método de tratamiento o prevención de la pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido en la enfermedad de Parkinson que comprende administrar una cantidad eficaz de ácidos grasos libres derivados de triglicéridos de cadena media a un paciente de necesidad de los mismos.

[0024] La presente invención proporciona además agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de la pérdida de la función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido.

[0025] La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La siguiente descripción está sujeta a esta limitación. Todos los aspectos y realizaciones que se etiquetan con "aspecto de la invención", pero que no están cubiertos por las reivindicaciones son meramente aspectos de la presente divulgación y no forman parte de la presente invención.

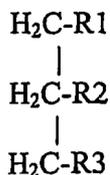
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0026] La nueva percepción de la presente invención es que los triglicéridos de cadena media (MCT) y sus ácidos grasos asociados son útiles como medida de tratamiento y preventiva para pacientes de AD. Los MCT se componen de ácidos grasos con longitudes de cadena de entre 5-12 carbonos. Una dieta rica en MCT da como resultado altos niveles de cetona en sangre. Los altos niveles de cetona en sangre proporcionarán una fuente de energía para las células cerebrales que tienen el metabolismo de la glucosa comprometido mediante la rápida oxidación de MCFA a cuerpos cetónicos.

[0027] Los antecedentes de la presente invención apoyan a la presente invención de las siguientes maneras. (1) Las neuronas del cerebro pueden usar tanto glucosa como cuerpos cetónicos para la respiración. (2) Las neuronas de pacientes de Enfermedad de Alzheimer presentan defectos bien documentados en el metabolismo de la glucosa. (3) Factores de riesgo genéticos conocidos para la Enfermedad de Alzheimer están asociados con el transporte de lípidos y colesterol, lo que sugiere que en la susceptibilidad a la Enfermedad de Alzheimer pueden subyacer defectos en la utilización de triglicéridos. (4) Una dieta rica en MCT conducirá a niveles aumentados de cuerpos cetónicos en sangre y de este modo proporcionará energía a las neuronas cerebrales faltas de alimento. Por lo tanto, la suplementación de pacientes de enfermedad de Alzheimer con MCT restaurará el metabolismo neuronal.

[0028] La presente invención da a conocer un método de tratamiento o prevención de demencia de tipo Alzheimer, u

otra pérdida de la función cognitiva causada por metabolismo neuronal reducido, que comprende administrar una cantidad eficaz de triglicéridos de cadena media a un paciente que los necesita. Generalmente, una cantidad eficaz es una cantidad eficaz para (1) reducir los síntomas de la enfermedad que se busca tratar o (2) inducir un cambio farmacológico relevante para tratar la enfermedad que se busca tratar. Para la Enfermedad de Alzheimer, una cantidad eficaz incluye una cantidad eficaz para: aumentar los valores cognitivos; retrasar el avance de la demencia; o aumentar las expectativas de vida del paciente afectado. Como se usan en este documento, los triglicéridos de cadena media de la presente invención se representan mediante la siguiente fórmula:



en la que R1, R2 y R3 son ácidos grasos que tienen 5-12 carbonos en la cadena principal de carbono. Los lípidos estructurados de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier proceso conocido en el sector, tal como esterificación directa, reordenación, fraccionamiento, transesterificación, o similares. Por ejemplo los lípidos pueden prepararse mediante la reordenación de un aceite vegetal tal como aceite de coco.

[0029] En una realización preferida, el método comprende el uso de MCT donde R1, R2, y R3 son ácidos grasos que contienen una cadena principal de seis carbonos (tri-C6:0). Los MCT Tri-C6:0 son absorbidos muy rápidamente por el tracto gastrointestinal en varios sistemas modelo (Odle 1997). La alta tasa de absorción da como resultado una rápida perfusión del hígado, y una potente respuesta cetogénica. Adicionalmente, la utilización de MCT tri-C6:0 puede aumentar mediante emulsificación. La emulsificación de lípidos aumenta el área superficial para la acción mediante lipasas, dando como resultado una hidrólisis más rápida. Los métodos para la emulsificación de estos triglicéridos son bien conocidos por los expertos en la materia.

[0030] En otra realización preferida, la presente invención da a conocer un método de tratamiento o prevención de demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva, causada por un metabolismo neuronal reducido, que comprende administrar una cantidad eficaz de ácidos grasos libres, que pueden derivar de triglicéridos de cadena media, a un paciente con necesidad de los mismos. Dichos ácidos grasos se refieren en el presente documento como ácidos grasos libres de cadena media o ácidos grasos libres. Dado que los TCM se metabolizan para producir ácidos grasos de cadena media, que se oxidan, la administración de ácidos grasos libres y/o cuerpos cetónicos tiene el mismo efecto que la administración de los TCS por sí solos.

[0031] En otra realización preferida, la presente invención comprende la co-administración de MCT tri-C6:0 emulsionado y L-carnitina o un derivado de L-carnitina. Se han observados ligeros aumentos de la oxidación de MCFAs cuando se combinan MCT con L-carnitina (Odle, 1997). Por lo tanto, en la presente invención MCT tri-C6:0 emulsionados se combinan con L-carnitina a dosis necesarias para aumentar la utilización de dicho MCT. La dosificación de L-carnitina y MCT variará según el estado del huésped, el método de administración, y otros factores conocidos por los expertos en la materia, y será una cantidad suficiente para elevar los niveles de cetona en sangre a un grado necesario para tratar y prevenir la enfermedad de Alzheimer. Los derivados de L-carnitina que pueden usarse en la presente invención incluyen aunque sin limitación decanoilcarnitina, hexanoilcarnitina, caproilcarnitina, lauroilcarnitina, octanoilcarnitina, estearoilcarnitina, miristoilcarnitina, acetil-L-carnitina, O-Acetil-L-carnitina y palmitoil-L-carnitina.

[0032] Cantidades terapéuticamente eficaces de los agentes terapéuticos pueden ser cualquier cantidad o dosis suficiente para provocar el efecto anti-demencia deseado y dependen, en parte, de la gravedad y de la fase de la afección, el tamaño y estado del paciente, así como otros factores que conocen fácilmente los expertos en la materia. Las dosificaciones pueden administrarse en forma de dosis única, o en forma de varias dosis, por ejemplo, divididas en el transcurso de varias semanas.

[0033] En una realización, los MCT o ácidos grasos se administran por vía oral. En otra realización, los MCT se administran por vía intravenosa. La administración oral de MCT y soluciones de MCT de preparaciones intravenosas son bien conocidas por los expertos en la materia.

[0034] La administración oral e intravenosa de MCT o ácidos grasos da como resultado hipercetonemia. La hipercetonemia da como resultado que los cuerpos cetónicos se utilicen para obtener energía en el cerebro incluso en presencia de glucosa. Adicionalmente, la hipercetonemia da como resultado un aumento sustancial (39%) del flujo sanguíneo cerebral (Hasselbalch et al. 1996). Se ha descrito que la hipercetonemia reduce la disfunción cognitiva asociada con hipoglucemia sistémica en seres humanos normales (Veneman et al. 1994). Debe observarse que la hipoglucemia sistémica es distinta de los defectos locales en el metabolismo de la glucosa que se producen en AD. En otra realización, la presente invención proporciona los compuestos de la invención en forma de uno o más profármacos, que pueden convertirse metabólicamente en los compuestos de la invención por el huésped

receptor. Como se usa en este documento, un profármaco es un compuesto que muestra actividad farmacológica después de sufrir una transformación química en el cuerpo. Dichos profármacos se administrarán en una dosificación necesaria para aumentar los cuerpos cetónicos en sangre hasta un nivel necesario para tratar y prevenir la aparición de Enfermedad de Alzheimer. Una amplia variedad de formulaciones de profármacos se conocen el sector. Por ejemplo, los enlaces de pro-fármacos pueden ser hidrolizables, tales como ésteres o anhídridos, o enzimáticamente biodegradables, tales como amidas.

[0035] La presente invención también da a conocer un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por metabolismo neuronal reducido, que comprende triglicéridos de cadena media. En una realización preferida, el agente terapéutico se proporciona en formulaciones convenientes para la administración de las composiciones que incluyen dosificaciones unitarias incorporadas en diversos recipientes. Las dosificaciones de los MCT se administran preferentemente en una cantidad eficaz, para producir concentraciones de cuerpos cetónicos suficientes para aumentar la capacidad cognitiva de pacientes afectados por AD u otros estados de metabolismo neuronal reducido. Por ejemplo, para el cuerpo cetónico D-beta-hidroxibutirato, los niveles en sangre se elevan hasta aproximadamente 1-10 mM o según lo medido mediante excreción urinaria en el intervalo de aproximadamente 5 mg/dl a aproximadamente 160 mg/dl, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la formulación y del huésped, por ejemplo. Las dosificaciones de cantidad eficaz de otros MCT serán evidentes para los expertos en la materia. Los recipientes y/o formulaciones de dosificación unitaria convenientes incluyen comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, barras alimenticias, bebidas alimenticias, pulverizaciones dosificadas, cremas y supositorios, entre otros. Las composiciones pueden combinarse con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como gelatina, un aceite, y/u otro agente (o agentes) farmacéuticamente activo(s). Por ejemplo, las composiciones pueden combinarse ventajosamente y/o usarse en combinación con otros agentes terapéuticos o profilácticos, diferentes de los compuestos en cuestión. En muchos casos, la administración junto con las composiciones en cuestión mejora la eficacia de dichos agentes. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse ventajosamente junto con antioxidantes, compuestos que mejoran la eficacia de utilización de la glucosa, y mezclas de los mismos, (véase por ejemplo Goodman et al. 1996).

[0036] En una realización preferida, el sujeto humano es infundido por vía intravenosa con MCT, MCFA (ácidos grasos de cadena media) y/o cuerpos cetónicos directamente, hasta un nivel requerido para tratar y prevenir la aparición de la enfermedad de Alzheimer. La preparación de lípidos intravenosos y las soluciones de cuerpos cetónicos es bien conocida para los expertos en la técnica.

[0037] En una realización preferida, la presente invención proporciona una formulación que comprende una mezcla de MCT y carnitina para proporcionar niveles elevados de cetona en sangre. La naturaleza de dichas formulaciones dependerá de la duración y vía de administración. Dichas formulaciones estarán en el intervalo de 0,5 g/kg/día a 10 g/kg/día de MCT y 0,5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día de carnitina o sus derivados, se producirán necesariamente variaciones dependiendo de la formulación y/o huésped, por ejemplo.

[0038] Una formulación particularmente preferida comprende un intervalo de 10-500 g de MCT emulsionado combinado con 10-2000 mg de carnitina. Una formulación aún más preferida comprende 50 g de MCT (95% triC8:0) emulsionados con 50 g de mono- y di-glicéridos combinados con 500 mg de L-carnitina. Dicha formulación es bien tolerada e induce hipercetonemia durante 3-4 horas en sujetos humanos sanos.

[0039] En otra realización, la presente invención proporciona al receptor un agente terapéutico que mejora el metabolismo de ácidos grasos endógenos por el receptor. Dicho agente terapéutico se administrará en una dosificación necesaria para aumentar los cuerpos cetónicos en sangre hasta un nivel necesario para tratar y prevenir la aparición de la Enfermedad de Alzheimer. Los cuerpos cetónicos se producen de forma continua mediante oxidación de ácidos grasos en tejidos que son capaces de dicha oxidación. El órgano principal para la oxidación de los ácidos grasos es el hígado. En condiciones fisiológicas normales los cuerpos cetónicos se utilizan y eliminan rápidamente de la sangre. En algunas condiciones, tales como inanición o dieta baja en carbohidratos, los cuerpos cetónicos se producen en exceso y se acumulan en el torrente sanguíneo. Los compuestos que mimetizan el efecto del aumento de oxidación de ácidos grasos elevarán la concentración de cuerpos cetónicos a un nivel que proporcione una fuente de energía alternativa para células neuronales con metabolismo comprometido. Puesto que la eficacia de dichos compuestos deriva de su capacidad para aumentar la utilización de ácidos grasos y elevar la concentración de cuerpos cetónicos en sangre, estos dependen de las realizaciones de la presente invención.

[0040] A partir de la anterior descripción, varias ventajas de la invención para tratar y prevenir la enfermedad de Alzheimer se vuelven evidentes:

(a) La técnica anterior sobre AD se centraba en gran medida en la prevención y la eliminación de depósitos de amiloide. El papel de estos depósitos de amiloide en AD sigue siendo controvertido y puede ser solamente un marcador para alguna otra patología. La presente invención proporciona una nueva vía para el tratamiento y prevención de AD basada en aliviar el metabolismo neuronal reducido asociado con AD, y no con aspectos de la acumulación de amiloide.

(b) Los actuales tratamientos para AD son meramente paliativos y no se dirigen al metabolismo neuronal reducido asociado con AD. La ingestión de triglicéridos de cadena media como suplemento alimenticio es un método sencillo

para proporcionar a las células neuronales, en las que el metabolismo de la glucosa está comprometido, cuerpos cetónicos como sustrato metabólico.

(c) El aumento de los niveles en sangre de cuerpos cetónicos puede conseguirse mediante una dieta rica en triglicéridos de cadena media.

5 (d) Los triglicéridos de cadena pueden infundirse por vía intravenosa en los pacientes.

(e) Los niveles de cuerpos cetónicos pueden medirse fácilmente en la orina o en sangre mediante productos disponibles en el mercado (es decir, Ketostix®, Bayer, Inc.).

10 **[0041]** Por consiguiente, el lector observará que el uso de triglicéridos de cadena media (MCT) o ácidos grasos como medida de tratamiento y preventiva de la Enfermedad de Alzheimer (AD) proporciona un nuevo medio para aliviar el metabolismo neuronal reducido asociado con AD. La nueva y significativa percepción de la presente invención es que el uso de MCT da como resultado hipercetonemia que proporcionará un metabolismo neuronal aumentado para enfermedades asociadas con el metabolismo neuronal reducido, tales como AD, ELA, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. Aunque la descripción anterior contiene muchas especificidades, éstas no deben interpretarse como limitativas del alcance de la presente invención, sino meramente como ilustraciones de algunas de las realizaciones preferidas actualmente de la presente invención. Por ejemplo, la suplementación con MCT puede mostrarse más eficaz cuando se combina con agentes sensibilizadores a insulina tales como sulfato de vanadilo, picolinato de cromo y vitamina E. Dichos agentes pueden funcionar para aumentar la utilización de glucosa en neuronas comprometidas y funcionan de forma sinérgica con la hipercetonemia. En otro ejemplo, los MCT pueden combinarse con compuestos que aumentan las tasas de utilización de ácidos grasos tales como L-carnitina y sus derivados. Las mezclas de dichos compuestos pueden aumentar de forma sinérgica los niveles de cuerpos cetónicos circulantes.

25 **[0042]** De este modo, el alcance de la presente invención debe determinarse mediante las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes legales, más que por los ejemplos proporcionados.

REFERENCIAS

30 **[0043]** En toda la memoria descriptiva, se han mencionado varias referencias. Cada una de estas referencias se incorpora como referencia en este documento en su totalidad. Muchas de las referencias se resumen a continuación:

- 35 Beffert, U., Danik, M., Krzykowski, P., Ramassamy, C., Berrada, F., y Poirier, J. (1998) The neurobiology of apolipoproteins and their receptors in the CNS and Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 27: 119-42.
- Blass, J. P., y Zemcov, A. (1984) Alzheimer's disease. A metabolic systems degeneration? *Neurochem Pathol* 2: 103-14.
- 40 Craft, S., Newcomer, J., Kanne, S., Dagogo-Jack, S., Cryer, P., Sheline, Y., Luby, J., Dagogo-Jack, A., y Alderson, A. (1996) Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17: 123-30.
- Corbo, R.M. y Sacchi, R (1999) Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele. *Ann Hum Genet* 63: 301-10.
- 45 Davis, J. N., y Chisholm, J. C. (1999). Alois Alzheimer and the amyloid debate. *Nature* 400: 810.
- Edmond, J. (1992) Energy metabolism in developing brain cells. *Can J Physiol Pharmacol* 70:S118-29.
- Evans, D. A., Funkenstein, H. H., Albert, M. S., Scherr, P. A., Cook, N. R., Chown, M. J., Hebert, L.E., Hennekens, C.H., y Taylor, J. O. (1989) Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* 262: 2551-6.
- 50 Finch, C. E., y Cohen, D. M. (1997) Aging, metabolism, and Alzheimer disease: review and hypotheses. *Exp Neurol* 143: 82-102.
- Frolich, L., Blum-Degen, D., Bernstein, H. G., Engelsberger, S., Humrich, J., Laufer, S., Muschner, D., Thalheimer, A., Turk, A., Hoyer, S., Zochling, R., Boissl, K. W., Jellinger, K., y Riederer, P. (1998) Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 105: 423-38.
- 55 Gregg, R. E., Zech, L. A., Schaefer, E. J., Stark, D., Wilson, D., y Brewer, H. B. Jr. (1986). Abnormal in vivo metabolism of apolipoprotein E4 in humans. *J Clin Invest* 78: 815-21.
- Goodman, L. S., Limbird, L. E., Milinoff, P. B., Gilman, A. G., y Hardman, J. G. (editors). (1996). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9.sup.th Ed., McGraw-Hill.
- Hall K., Gureje O., Gao S., Ogunniyi A., Hui S.L., Baiyewu O., Unverzagt F.W., Oluwole S., Hendrie H.C. (1998) Risk factors and Alzheimer's disease: a comparative study of two communities. *Aust N Z J Psychiatry* 32: 698-706.
- 60 Hamosh, M. (1990) En: *Lingual and Gastric Lipases: Their role in fat digestion*. CRC press, Boca Raton, FL.
- Hanlon C.S., y Rubinsztein D.C. (1995) Arginine residues at codons 112 and 158 in the apolipoprotein E gene correspond to the ancestral state in humans. *Atherosclerosis* 112: 85-90.
- Hasselbalch, S. G., Madsen, P. L., Hageman, L. P., Olsen, K. S., Justesen, N., Holm, S., y Paulson, O. B. (1996) Changes in cerebral blood flow and carbohydrate metabolism during acute hyperketonemia. *Am J Physiol* 270: E746-51.
- Hoyer, S. (1998) Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *J Neural Transm* 105: 415-22.
- 65 Hoyer, S. (1992) Oxidative energy metabolism in Alzheimer brain. Studies in early-onset and late-onset cases. *Mol Chem Neurobiol* 16: 207-24.
- Jolles, J., Bothmer, J., Markerink, M., y Ravid, R. (1992) Phosphatidylinositol kinase is reduced in Alzheimer's

disease. *J Neurochem* 58: 2326-9.

Kolanowski, J., Young, J. B., y Landsberg L. (1994) Stimulatory influence of D(-)3-hydroxybutyrate feeding on sympathetic nervous system activity in the rat. *Metabolism* 43: 180-5.

5 Klivenyi, P., Ferrante, R. J., Matthews, R. T., Bogdanov, M. B., Klein, A. M. Andreassen, O. A., Mueller, G., Wermer, M., Kaddurah-Daouk, R., y Beal, M. F. (1999) Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Med.* 5: 347-50.

Koo, E. H., Lansbury, P. T., Jr., y Kelly, J. W. (1999) Amyloid diseases: abnormal protein aggregation in neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96: 9989-90.

10 Knouff, C., Hinsdale, M. E., Mezdour, H., Altenburg, M. K., Watanabe, M., Quarfordt, S.H., Sullivan, P.M., y Maeda, N. (1999) Apo E structure determines VLDL clearance and atherosclerosis risk in mice. *J Clin Invest* 103: 1579-86.

Lannert, H., y Hoyer, S. (1998) Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes longterm diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 112: 199-208.

Loktionov A., Vorster H., O'Neill I.K., Nell T., Bingham S.A., Runswick S.A., Cummings J.H. (1999) Apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms in relation to other risk factors for cardiovascular disease in UK Caucasians and Black South Africans. *Atherosclerosis* 145: 125-35.

15 Mattson, M.P. (1998). Experimental models of Alzheimer's Disease. *Science and Medicine* marzo/abril: 16-25.

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., y Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34: 939-44.

20 Meier-Ruge, W., Bertoni-Freddari, C., e Iwangoff, P. (1994) Changes in brain glucose metabolism as a key to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Gerontology* 40: 246-52.

Messier, C., y Gagnon, M. (1996) Glucose regulation and cognitive functions: relation to Alzheimer's disease and diabetes. *Behav Brain Res* 75: 1-11.

Neve, R. L., y Robakis, N. K. (1998) Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends Neurosci* 21: 15-9.

25 Nishimura, M., Yu, G., y St George-Hyslop, P. H. (1999) Biology of presenilins as causative molecules for Alzheimer disease. *Clin Genet* 55: 219-25.

Odle, J. (1997) New insights into the utilization of medium-chain triglycerides by the neonate: Observations from a pig model. *J Nutr.* 127: 1061-7.

30 Reiman, E. M., Caselli, R. J., Yun, L. S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., Thibodeau, S. N., y Osborne, D. (1996) Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 334: 752-8.

Ogawa, M., Fukuyama, H., Ouchi, Y., Yamauchi, H., y Kimura, J. (1996) Altered energy metabolism in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 139: 78-82.

35 Osuntokun B.O., Sahota A., Ogunniyi A.O., Gureje O., Baiyewu O., Adeyinka A., Oluwole S.O., Komolafe O., Hall K.S., Unverzagt F.W., et al (1995) Lack of an association between apolipoprotein E epsilon 4 and Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol* 38: 463-5.

Roheim P.S., Carey M., Forte T., y Vega G. L. (1979) Apolipoproteins in human cerebrospinal fluid. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 4646-9.

40 Selkoe, D. J. (1994) Alzheimer's Disease: A central role for amyloid. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 53: 438-447.

Selkoe, D. J., (1999) Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 399: A23-31.

Simpson, I. A., y Davies, P. (1994) Reduced glucose transporter concentrations in brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 36: 800-1.

45 Swaab, D. F., Lucassen, P. J., Salehi, A., Scherder, E. J., van Someren, E. J., y Verwer, R. W. (1998) Reduced neuronal activity and reactivation in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 117: 343-77.

Veneman, T., Mitrakou, A., Mookan, M., Cryer, P., y Gerich, J. (1994) Effect of hyperketonemia and hyperlactacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 43: 1311-7.

50 Zekraoui L., Lagarde J.P., Raisonnier A., Gerard N., Aouizerate A., Lucotte G. (1997) High frequency of the apolipoprotein E *4 allele in African pygmies and most of the African populations in sub-Saharan Africa. *Hum Biol* 69: 575-81.

Zubenko, G. S., Stiffler, J. S., Hughes, H. B., y Martinez, A. J. (1999) Reductions in brain phosphatidylinositol kinase activities in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 45: 731-6.

55 EJEMPLOS

[0044] El siguiente ejemplo se ofrece a modo de ilustración y no a modo de limitación.

Ejemplo 1: Bebida alimenticia

60 **[0045]** Las bebidas alimenticias se preparan usando los siguientes ingredientes: MCT emulsionado 100 g/bebida, L-carnitina 1 gramo/bebida, mezcla de vitaminas diarias a niveles diarios recomendados y diversos aromatizantes.

Ejemplo 2: Formulaciones adicionales

65 **[0046]** Las formulaciones adicionales pueden estar en forma de Bebida Lista para Beber, Bebidas en Polvo, Bebidas

Alimenticias, Barras Alimenticias y similares. Las formulaciones para éstas son evidentes para los expertos en la materia.

A. Bebida Lista para Beber Las Bebidas Listas para Beber se preparan usando los siguientes ingredientes: MCT emulsionado 5-100 g/bebida, L-carnitina 250-1000 mg/bebida, y diversos aromatizantes y otros ingredientes usados para aumentar el sabor agradable, la estabilidad, etc.

B. Bebidas en Polvo Pueden prepararse MCT en forma seca, útil para barras alimenticias y preparaciones de bebidas en polvo. Una bebida en polvo puede formarse a partir de los siguientes componentes: MCT emulsionado seco 10-50 g, L-carnitina 250-500 mg, sacarosa 8-15 g, maltodextrina 1-5 g, aromatizantes 0-1 g.

C. Barra alimenticia Una barra alimenticia constaría de: MCT emulsionado seco 10-50 g, L-carnitina 250-500 mg, glicerina 1-5 g, sólidos de jarabe de maíz 5-25 g, cacao 2-7 g, recubrimiento 15-25 g.

D. Cápsulas de Gelatina Las Cápsulas de gelatina dura se preparan usando los siguientes ingredientes: MCT 0,1-1000 mg/cápsula, L-carnitina 250-500 mg/cápsula, Almidón, NF 0-600 mg/cápsula; polvo fluido de almidón 0-600 mg/cápsula; Silicona fluida 350 centistokes 0-20 mg/cápsula. Los ingredientes se mezclan, se pasan a través de un tamiz y se cargan en cápsulas.

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

F. Suspensiones Las suspensiones se preparan usando los siguientes ingredientes: 0,1-1000 mg de MCT; 250-500 mg de L-carnitina; carboximetil celulosa sódica 50-700 mg/5 ml; benzoato sódico 0-10 mg/5 ml; Agua purificada 5 ml; y agentes aromatizantes y colorantes según sea necesario.

G. Soluciones Parenterales Una composición parenteral se prepara agitando el 1,5% en peso de MCT y L-carnitina en el 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución se hace isotónica con cloruro sódico y se esteriliza.

[0047] Los siguientes párrafos numerados contienen declaraciones de amplias combinaciones de las características técnicas de la presente invención descritas en el presente documento:

1. Un método de tratamiento o prevención de la demencia del tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido, que comprende administrar una cantidad eficaz de triglicéridos de cadena media a un paciente en necesidad de los mismos.

2. El método del párrafo 1, en el que dicha administración es oral.

3. El método del párrafo 1, en el que dicha administración es intravenosa.

4. El método del párrafo 1, en el que dichos triglicéridos de cadena media se administran a una dosis de aproximadamente 0,5 g/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día.

5. El método del párrafo 1, que comprende además la administración conjunta de L-carnitina o un derivado de L-carnitina.

6. El método del párrafo 5, en el que dicha administración es oral, y dichos triglicéridos de cadena media se administran a una dosis de aproximadamente 0,5 g/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día y dicha L-carnitina o dicho derivado de L-carnitina se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

7. El método del párrafo 1, en el que dichos triglicéridos de cadena media están emulsionados.

8. El método del párrafo 7, que comprende además la administración conjunta de L-carnitina o un derivado de L-carnitina.

9. El método del párrafo 8, en el que dichos triglicéridos de cadena media emulsionados y L-carnitina o un derivado de L-carnitina se administran en una formulación que comprende 10-500 g de triglicéridos de cadena media emulsionados y 10-2000 mg de L-carnitina o derivado de L-carnitina.

10. Un método de tratamiento o prevención de la demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido, que comprende administrar una cantidad eficaz de ácidos grasos libres de cadena media.

11. Un método de tratamiento o prevención de la demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido, que comprende administrar una cantidad eficaz de un profármaco de triglicéridos de cadena media a un paciente en necesidad de los mismos.

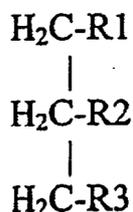
12. Un método de tratamiento o prevención de la demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido, que comprende administrar una cantidad eficaz de un agente

terapéutico que induce la utilización de ácidos grasos y el desarrollo de cetosis a un paciente en necesidad de los mismos.

- 5 13. Un método de tratamiento o prevención de la demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido, que comprende administrar conjuntamente una cantidad eficaz de un agente seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, ácidos grasos de cadena media y cuerpos cetónicos, y L-carnitina o un derivado de L-carnitina, a un paciente en necesidad de los mismos.
- 10 14. El método del apartado 13, en el que dicha administración conjunta es intravenosa, y dicho agente seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, ácidos grasos de cadena media y cuerpos cetónicos se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 g/kg/día a aproximadamente 10 g/kg/día y dicha L-carnitina o dicho derivado de L-carnitina se administra a una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.
- 15 15. El método del apartado 13, en el que dicho agente seleccionado del grupo que consiste en triglicéridos de cadena media, ácidos grasos de cadena media, y cuerpos cetónicos y L-carnitina o un derivado de L-carnitina se administran en una formulación que comprende 10-500 g de dicho agente y 10-2000 mg de L-carnitina o un derivado de L-carnitina.
- 20 16. Un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de la demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido que comprende triglicéridos de cadena media.
- 25 17. Un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de la demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido que comprende ácidos grasos libres derivados de triglicéridos de cadena media.
- 30 18. Un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de la demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido que comprende un profármaco de triglicéridos de cadena media.
- 35 19. Un agente terapéutico para el tratamiento o prevención de la demencia de tipo Alzheimer, u otra pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido que comprende un agente que induce la utilización de ácidos grasos y el desarrollo de cetosis a un paciente en necesidad de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una cantidad eficaz de triglicérido de cadena media para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido en la enfermedad de Parkinson, en el que dicho método de tratamiento o prevención comprende la administración oral de una sola dosis de triglicérido de cadena media a un paciente, de manera que el nivel en sangre de D-beta-hidroxiacetato en el paciente se eleva hasta 1-10 mM o la excreción urinaria del paciente de D-beta-hidroxiacetato está en el intervalo de 5 mg/dl a 160 mg/dl, lo que causa hipercetonemia en el paciente, dando lugar a cuerpos cetónicos que se utilizan para energía en el cerebro en presencia de glucosa.
2. Uso, según la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica comprende además L-carnitina o un derivado de L-carnitina.
3. Uso, según la reivindicación 2, en el que la composición farmacéutica comprende una dosis de triglicéridos de cadena media de 0,5 g/kg/día a 10 g/kg/día y una dosis de L-carnitina o un derivado de L-carnitina de 0,5 mg/kg/día a 10 mg/kg/día.
4. Uso, según la reivindicación 1 ó 2, en el que la composición farmacéutica comprende triglicéridos de cadena media emulsionados en una cantidad de entre 10 g y 500 g y L-carnitina o un derivado de L-carnitina en una cantidad de entre 10 mg y 2000 mg.
5. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición farmacéutica se formula en forma de un comprimido, una cápsula, una gragea, un trocisco, un caramelo duro, una barra alimenticia, una bebida alimenticia, una pulverización dosificada o una crema.
6. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la composición farmacéutica se formula en forma de una bebida alimenticia.
7. Uso, según la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica se formula en forma de una bebida en polvo.
8. Uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el triglicérido de cadena media tiene la fórmula:



- en la que R1, R2 y R3 son ácidos grasos que tienen 5-12 carbonos en la cadena principal de carbono.
9. Uso, según la reivindicación 8, en el que R1, R2 y R3 son ácidos grasos que contienen una cadena principal de seis carbonos.
10. Uso, según la reivindicación 1, en el que dicha dosis única es de 0,5 g/kg/día a 10 g/kg/día de triglicérido de cadena media.
11. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de triglicérido de cadena media para usar en un método de tratamiento o prevención de la pérdida de función cognitiva causada por un metabolismo neuronal reducido en la enfermedad de Parkinson, en la que dicho método de tratamiento o prevención comprende la administración oral de una sola dosis de triglicérido de cadena media a un paciente, de manera que el nivel en sangre de D-beta-hidroxiacetato en el paciente se eleva hasta 1-10 mM o la excreción urinaria del paciente de D-beta-hidroxiacetato está en el intervalo de 5 mg/dl a 160 mg/dl, lo que causa hipercetonemia en el paciente, dando lugar a cuerpos cetónicos que se utilizan para energía en el cerebro en presencia de glucosa.