

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 822**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/21** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2016 PCT/EP2016/079521**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2016 E 16809686 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2024 EP 3383383**

54 Título: **Composiciones de triglicéridos de cadena intermedia para la utilización en el tratamiento o la prevención del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa de tipo 1 y/o la epilepsia**

30 Prioridad:

**04.12.2015 EP 15197934**

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

**12.11.2024**

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)  
Entre-deux-Villes  
1800 Vevey, CH**

72 Inventor/es:

**CUENOUD, BERNARD y  
MASOODI, MOJGAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 986 822 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

Composiciones de triglicéridos de cadena intermedia para la utilización en el tratamiento o la prevención del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa de tipo 1 y/o la epilepsia

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende triglicéridos de cadena intermedia (TCI), en particular TCI-C8 y TCI-C10. La presente invención se refiere, además, a la utilización de la composición para proporcionar cetonas y/o ácidos grasos C10 a un sujeto. La presente invención se refiere adicionalmente a la utilización de la composición para el tratamiento o la prevención de afecciones asociadas a un estado de deficiencia energética del cerebro o enfermedades y afecciones neurológicas.

Antecedentes de la invención

Aunque se entiende que la glucosa es la principal fuente de energía del cerebro de los mamíferos, el deterioro del metabolismo de la glucosa puede causar un déficit energético en el cerebro, y resultar en pérdidas neuronales y cambios morfológicos (Hoyer, 1990, *Aging (Milano)* 2:245-58).

Las cetonas, tales como la acetona, el acetoacetato y el  $\beta$ -hidroxibutirato pueden servir como fuente de energía alternativa, particularmente en períodos de ayuno prolongado o de deficiencia de carbohidratos. Las mitocondrias pueden utilizar fácilmente las cetonas para la generación de ATP y el tejido neuronal puede utilizarlas en lugar de la glucosa (Tetrick et al., 2010, *Comparative Medicine* 60:486-490). Las cetonas también pueden ejercer un efecto protector sobre las neuronas frente al daño por radicales libres (VanItallie TB et al, 2003, *Ketones: Metabolism's Ugly Dukling. Nutr. Rev.* 61:327-41).

Algunos estudios han sugerido que la administración de cetonas después de una lesión isquémica reduce el impacto en el cerebro de la lesión isquémica. De hecho, los suplementos cetónicos se han considerado una opción terapéutica en la lesión cerebral traumática (White y Venkatesh, 2011, *Critical Care* 15:219). Además, algunos estudios sugieren que las enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, se beneficiarán de la administración de cetonas. A modo de ejemplo, Reger et al, (2004, *Neurobiol Aging*. 25:311-4. 14) han encontrado que la elevación de los niveles séricos de cetonas en pacientes con Alzheimer incrementa las puntuaciones cognitivas. Henderson et al. (2009, *Nutrition & Metabolism*, 6:31) dan a conocer un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo y multicéntrico del agente cetogénico AC-1202 en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Sato H. (1994, *J. Vet. Med. Sci.*, 56:781-782) da a conocer una leche fortificada con triglicéridos de cadena intermedia (TCI) administrada a terneros neonatales para aumentar su ingesta de energía.

Los ácidos grasos libres pueden metabolizarse en cetonas y también pueden servir como una fuente alternativa de energía ya que se liberan grandes cantidades de ATP durante la metabolización de los ácidos grasos.

Los triglicéridos de cadena intermedia (TCI) son ésteres de ácidos grasos de cadena intermedia de glicerol. Después de la ingestión de TCI, los ácidos grasos esterificados son escindidos de los TCI por lipasas, tales como las lipasas pancreáticas y gastrointestinales, y los ácidos grasos de cadena intermedia (AGCI) liberados son transportados en forma de ácidos grasos libres a través de la vena porta al hígado. Los TCI pueden difundirse pasivamente desde el tracto gastrointestinal hasta el sistema portal sin necesidad de modificación en forma de ácidos grasos de cadena larga o ácidos grasos de cadena muy larga (You et al, 2008, *JPEN* 32: 169-175).

Los TCI ofrecen una fuente de combustible sin carbohidratos fácilmente disponible porque se absorben y metabolizan rápidamente en ácidos grasos de cadena intermedia y cetonas (Traul et al. *Food Chem. Toxicol.* 2000; 38: 79-98). Las cetonas son transportadas activamente al cerebro mediante, por ejemplo, el transportador de monocarboxilato 1 (MCT1, por sus siglas en inglés), donde son metabolizadas principalmente por las neuronas. Los ácidos grasos libres, tales como los ácidos grasos libres C8 y los ácidos grasos libres C10, también pueden llegar al cerebro por difusión, donde son metabolizados principalmente por los astrocitos. Por lo tanto, los ácidos grasos de cadena intermedia podrían proporcionar una fuente de combustible cerebral tanto directa como indirecta.

De acuerdo con lo anterior, los ácidos grasos libres y las cetonas producidas a partir de los TCI podrían proporcionar una fuente de energía alternativa o una energía suplementaria y podrían utilizarse para tratar una amplia gama de trastornos, incluyendo trastornos neurológicos y afecciones y trastornos asociados a la deficiencia energética cerebral.

Descripción resumida de la invención

El presente inventor ha encontrado inesperadamente que la administración de una mezcla que comprende TCI C8 y C10 en la que los TCI están presentes en forma de homotriglicéridos (es decir, cada TCI comprende tres ácidos grasos C8 unidos al esqueleto de glicerol o tres ácidos grasos C10 unidos al esqueleto de glicerol) da como resultado una mayor proporción de cetonas y ácidos grasos C10 libres en un líquido corporal (tal como el plasma) que una composición correspondiente en la que está presente una proporción de los TCI en forma de heterotriglicéridos (el

término "heterotriglicérido" se refiere a que el TCI comprende una combinación de ácidos grasos C8 y C10 unidos al esqueleto de glicerol, tales como TCI (mezcla C8/10 2:1) o TCI (mezcla C8/10 1:2)).

En particular, el presente inventor ha encontrado inesperadamente que, en la misma relación general C8:C10, una mezcla que comprende TCI homotriglicéridos que comprenden tres fracciones ácido graso cada una con 8 átomos de carbono (a las que se hace referencia en el presente documento como TCI-C8) y (ii) TCI-C10), da como resultado una mayor proporción de cetonas y ácidos grasos libres C10 en un líquido corporal (tal como plasma) que una composición correspondiente que presenta una mezcla de (i) TCI-C8, (ii) TCI-C10, (iii) TCI (mezcla C8/10, 2:1) y (iv) TCI (mezcla C8/C10, 1:2).

De acuerdo con lo anterior, en un primer aspecto de la invención se proporciona una composición que comprende TCI, en donde la composición comprende TCI-C8 y un TCI-C10, en donde la proporción de TCI-C8 a TCI-C10 es de 10:90 a 90:10 (mol/mol) y en donde la cantidad combinada de TCI-C8 y TCI-C10 constituye por lo menos 50 % molar de los TCI en la composición para la utilización en el tratamiento o prevención del síndrome de deficiencia de transportador de glucosa de tipo 1 o epilepsia.

Preferentemente la cantidad combinada de TCI-C8 y TCI-C10 constituye por lo menos 60, 70, 80, 90, 95, 98, o 99 % molar de los TCI en la composición.

La proporción TCI-C8 a TCI-C10 puede ser de 20:80 a 85:15, de 20:80 a 80:20, de 30:70 a 85:15, de 40:60 a 75:25, de 50:50 a 70:30, de 50:50 a 67:33, de 55:45 a 65:35 o de 58:42 a 62:38 (mol/mol).

En una realización, la proporción de TCI-C8 a TCI-C10 es de 58:42 a 62:38 (mol/mol).

En otra realización, la proporción de TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 60:40 (mol/mol).

En una realización, la proporción de TCI-C8 a TCI-C10 es de 87:13 a 83:17 (mol/mol).

En otra realización, la proporción de TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 85:15 (mol/mol).

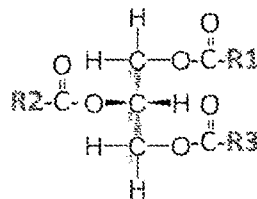
En una realización, la proporción de TCI-C8 a TCI-C10 es de 18:82 a 22:78 (mol/mol).

En otra realización, la proporción de TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 20:80 (mol/mol).

Según otro aspecto de la invención se proporciona una composición que comprende TCI-C8 y TCI-C10, donde la relación de TCI-C8 a TCI-C10 es de 50:50 a 67:33 (mol/mol) para su utilización en el tratamiento o prevención del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 y/o epilepsia en un sujeto. La proporción de TCI-C8 a TCI-C10 puede ser de 55:45 a 65:35 o de 58:42 a 62:38 (mol/mol).

Según la presente invención, el TCI-C8 comprende preferentemente tres fracciones de ácido octanoico.

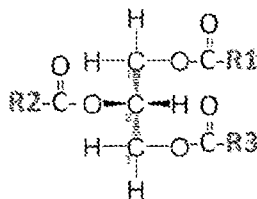
Es decir, TCI-C8 presenta preferentemente la estructura:



en la que R1, R2 y R3 son, cada uno, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>.

Según la presente invención, el TCI-C10 comprende preferentemente tres fracciones de ácido octanoico.

Es decir, TCI-C10 presenta preferentemente la estructura:



en la que R1, R2 y R3 son, cada uno, C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>.

En una realización, por lo menos 50, 60, 70, 80, 90, 95, 98 o 99 % molar de los TCI en la composición son homotriglicéridos.

5 Preferentemente, la composición está libre o sustancialmente libre de cualquier otro TCI (es decir, aparte de TCI-C8 y TCI-C10).

La composición puede estar libre o sustancialmente libre de cualquier otro triglicérido (es decir, aparte de TCI-C8 y TCI-C10).

10 Según otro aspecto de la invención, la composición está destinada a la utilización para proporcionar cetonas (p. ej.,  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) y/o acetoacetato (ACA)) y/o ácidos grasos C10 (p. ej., ácido decanoico) a un sujeto. Las cetonas y/o los ácidos grasos C10 se proporcionan preferentemente al sujeto en una concentración más alta que cuando se utiliza una composición correspondiente en la que una mayor proporción de los TCI están presentes en forma de heterotriglicéridos.

15 En un aspecto adicional de la exposición, la composición está destinada a la utilización en el tratamiento o prevención de una afección o enfermedad de deficiencia de energía cerebral, una afección neurológica, migraña, trastorno de la memoria, trastorno de la memoria relacionado con la edad, lesión cerebral, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiloide, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo postcuidados intensivos, deterioro cognitivo inducido por la edad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos metabólicos hereditarios (tales como el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 y deficiencia del complejo de piruvato deshidrogenasa), trastorno bipolar, esquizofrenia y/o epilepsia.

20 Según otro aspecto de la exposición, la composición está destinada a la utilización en la provisión de cetonas y/o ácidos grasos C10 a un sujeto en el que el sujeto sufre de una afección o enfermedad de deficiencia de energía cerebral, una afección neurológica, migraña, trastorno de la memoria, trastorno de la memoria relacionado con la edad, lesión cerebral, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiloide, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo postcuidados intensivos, deterioro cognitivo inducido por la edad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos metabólicos hereditarios (tales como el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 y deficiencia del complejo de piruvato deshidrogenasa), trastorno bipolar, esquizofrenia y/o epilepsia.

25 En una realización, la exposición del sujeto a cetonas y/o ácidos grasos C10 después de la administración oral de la composición de la invención es mayor que la exposición después de la administración oral de una composición que comprende las especies de TCI que se muestran a continuación:

	% molar
TCI-C8	22 %
TCI-C10	10 %
TCI (mezcla C8/C10) 2:1	34 %
MCT (mezcla C8/C10) 1:2	34 %

30 Preferentemente, la exposición del sujeto a cetonas y/o ácidos grasos C10 después de la administración oral de la composición de la invención es por lo menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 % molar mayor que tras la administración oral de una composición que comprende las especies de TCI mostradas en la tabla anterior.

Preferentemente la composición se administra por vía entérica.

35 En una realización, la composición puede encontrarse en forma de un alimento o pienso.

En una realización, la composición puede encontrarse en forma de un alimento médico, un alimento para sonda, un suplemento nutricional o una composición nutricional.

40 En otra realización la composición puede encontrarse en forma de un producto nutricional completo. En otra realización, la composición puede proporcionar nutrición parcial.

En otra realización la composición presenta la forma de unos polvos, preferentemente unos polvos secados por pulverización.

45 En una realización la composición presenta la forma de emulsión de aceite en agua.

En otra realización, la composición se encuentra en forma de bebida, mayonesa, aderezo para ensaladas, margarina, unttable bajo en grasa, producto lácteo, unttable de queso, queso procesado, postre lácteo, leche aromatizada, nata, producto lácteo fermentado, queso, mantequilla, producto lácteo condensado, mezcla de helado, producto de soja,

huevo líquido pasteurizado, producto de panadería, producto de confitería, barra de confitería, barra de chocolate, barra rica en grasa, emulsión líquida, polvos secados por pulverización, polvos liofilizados, budín UHT, pudín pasteurizado, gel, gelatina, yogur, o un alimento con un relleno a base de grasa o que contiene agua.

5 Descripción de las figuras.

Figura 1. Representación esquemática de glucosa, cetonas y ácidos grasos libres (AGL) que cruzan la barrera hematoencefálica (BHC). Las cetonas ( $\beta$ -hidroxibutirato - BHB) acetoacetato - AcA) y los ácidos grasos libres (AGL C8 y AGL C10) en el presente ejemplo se derivan de TCI plus (TCI+). Esta figura muestra que el TCI puede actuar como una fuente de energía para el cerebro.

Figura 2. Ratas alimentadas por vía oral con una mezcla de (i) TCI-C8, (ii) TCI-C10, (iii) TCI-C8 más TCI-C10 (PLUS; según la invención) o (iv) aceite TCI (MEZCLA C8/C10) (MEZCLA; control). El nivel de ácidos grasos libres C8, ácidos grasos libres C10 y cetonas en el plasma de ratas se muestra en las figuras (a), (b) y (c), respectivamente.

Figura 3. El AUC de los ácidos grasos libres C8 y los ácidos grasos libres C10 en plasma durante 0 a 24 horas después de la administración de (i) TCI-C8 más TCI-C10 (PLUS; según la invención) o (ii) aceite TCI (mezcla C8/C10) (MEZCLA; control).

20 Descripción detallada de la invención

*Triglicéridos de cadena intermedia (TCI)*

Un triglicérido (también conocido como triacilglicerol o triacilglicérido) es un éster que se deriva del glicerol y tres ácidos grasos.

Los ácidos grasos pueden estar insaturados o saturados. Los ácidos grasos que no están unidos a otras moléculas se denominan ácidos grasos libres (AGL).

Un triglicérido de cadena intermedia (TCI) es un triglicérido en el que las tres fracciones ácido graso son fracciones ácido graso de cadena intermedia. Tal como se definen en la presente memoria, los ácidos grasos de cadena intermedia (AGCI) son ácidos grasos que presentan 6 a 12 átomos de carbono. Los ácidos grasos de cadena intermedia con 8 átomos de carbono en la presente memoria pueden denominarse ácidos grasos C8 o simplemente C8. Los ácidos grasos de cadena intermedia con 10 átomos de carbono en la presente memoria pueden denominarse ácidos grasos C10 o simplemente C10.

La expresión "fracción ácido graso" se refiere a la parte del TCI que se origina a partir de un ácido graso en una reacción de esterificación con glicerol. En un ejemplo, una reacción de esterificación entre glicerol y solo ácido octanoico daría como resultado un TCI con fracciones de ácido octanoico. En otro ejemplo, una reacción de esterificación entre glicerol y solo ácido decanoico daría como resultado un TCI con fracciones de ácido decanoico.

El ácido octanoico (también conocido como ácido caprílico) es un ácido graso saturado de fórmula  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ .

El ácido decanoico (también conocido como ácido cáprico) es un ácido graso saturado de fórmula  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ .

La composición de la presente invención comprende preferentemente homotriglicéridos (es decir, todos las fracciones ácido graso del TCI son de la misma identidad, por ejemplo un homotriglicérido C8 puede comprender 3 fracciones ácido octanoico).

El TCI puede ser un homotriglicérido que comprende tres fracciones ácido graso cada una con 8 átomos de carbono; se hace referencia a lo anterior en la presente memoria como TCI-C8. Preferentemente, las tres fracciones ácido graso del TCI-C8 utilizadas en la composición de la presente invención son fracciones ácido octanoico.

El TCI puede ser un homotriglicérido que comprende tres fracciones ácido graso cada una con 10 átomos de carbono; se hace referencia a lo anterior en la presente memoria como TCI-C10. Preferentemente, las tres fracciones ácido graso del TCI-C10 utilizadas en la composición de la presente invención son fracciones ácido decanoico.

Un TCI que comprende una fracción ácido graso con 8 átomos de carbono y en el que las dos fracciones ácido graso presentan 10 átomos de carbono se denomina en la presente memoria TCI (mezclaC8/10, 1:2).

Un TCI que comprende dos fracciones ácido graso con 8 átomos de carbono y en el que la fracción ácido graso restante presenta 10 átomos de carbono se denomina en la presente memoria TCI (mezclaC8/10, 2:1).

Entre los ejemplos de fuentes naturales de TCI se incluyen fuentes vegetales, tales como coco, aceite de coco, granos de palma, aceites de palmiste y fuentes animales, tales como la leche. El ácido decanoico y el ácido octanoico forman aproximadamente 5 % a 8 % y 4 % a 10 % de la composición de ácidos grasos del aceite de coco, respectivamente.

Los TCI también pueden sintetizarse mediante esterificación de glicerol con uno o más ácidos grasos de cadena intermedia (AGCI) con una cola de 6 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, el TCI-C8 se puede sintetizar mediante esterificación del glicerol con ácidos grasos C8 (p. ej., ácido octanoico) y el TCI-C10 se puede sintetizar mediante esterificación del glicerol con ácidos grasos C10 (p. ej., ácido decanoico).

### Composición

En la presente memoria se proporciona una composición para la utilización reivindicada que comprende triglicéridos de cadena intermedia (TCI) en la que la composición comprende (i) un TCI homotriglicéridos que comprende tres fracciones ácido graso cada una con 8 átomos de carbono (TCI-C8) y (ii) un TCI homotriglicérido que comprende tres fracciones ácido graso cada una con 10 átomos de carbono (TCI-C10).

En una realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de 10:42 a 90:10 (mol/mol). En una realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de 20:80 a 85:15 (mol/mol). En otra realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de 20:80 a 80:20 (mol/mol). En otra realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de 30:70 a 85:15 (mol/mol). En una realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de 30:70 a 70:30 (mol/mol). En otra realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 50:70 a aproximadamente 70:30 (mol/mol). En otra realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 50:70 a aproximadamente 67:33 (mol/mol). En otra realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 65:35 (mol/mol). En otra realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 56:44 a aproximadamente 62:38 (mol/mol). En una realización, la relación TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 58:42 a aproximadamente 62:38 (mol/mol). En una realización, la proporción de TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 60:40 (mol/mol).

Por ejemplo, la relación de TCI-C8 a TCI-C10 puede ser de aproximadamente 90:10, de aproximadamente 89:11, de aproximadamente 88:12, de aproximadamente 87:13, de aproximadamente 86:14, de aproximadamente 85:15, de aproximadamente 84:16, de aproximadamente 83:17, de aproximadamente 82:18, de aproximadamente 81:19, de aproximadamente 80:20, de aproximadamente 79:21, de aproximadamente 78:22, de aproximadamente 77:23, de aproximadamente 76:24, de aproximadamente 75:25, de aproximadamente 74:26, de aproximadamente 73:27, de aproximadamente 72:28, de aproximadamente 71:29, 70:30, de aproximadamente 69:31, de aproximadamente 68:32, de aproximadamente 67:33, de aproximadamente 66:34, de aproximadamente 65:35, de aproximadamente 64:36, de aproximadamente 63:37, de aproximadamente 62:38, de aproximadamente 61:39, de aproximadamente 60:40, de aproximadamente 59:41, de aproximadamente 58:42, de aproximadamente 57:43, de aproximadamente 56:44, de aproximadamente 55:45, de aproximadamente 54:46, de aproximadamente 53:47, de aproximadamente 52:48, de aproximadamente 51:49, de aproximadamente 50:50, de aproximadamente 49:51, de aproximadamente 48:52, de aproximadamente 47:53, de aproximadamente 46:54, de aproximadamente 45:55, de aproximadamente 44:56, de aproximadamente 43:57, de aproximadamente 42:58, de aproximadamente 41:59, de aproximadamente 40:60, de aproximadamente 39:61, de aproximadamente 38:62, de aproximadamente 37:63, de aproximadamente 36:64, de aproximadamente 35:65, de aproximadamente 34:66, de aproximadamente 33:67, de aproximadamente 32:68, de aproximadamente 31:69, de aproximadamente 30:70, de aproximadamente 29:71, de aproximadamente 28:72, de aproximadamente 27:73, de aproximadamente 26:74, de aproximadamente 25:75, de aproximadamente 24:76, de aproximadamente 23:77, de aproximadamente 22:78, de aproximadamente 21:79, de aproximadamente 20:80, de aproximadamente 19:81, de aproximadamente 18:82, de aproximadamente 17:83, de aproximadamente 16:84, de aproximadamente 15:85, de aproximadamente 14:86, de aproximadamente 13:87, de aproximadamente 12:88, de aproximadamente 11:89 o de aproximadamente 10:90 (mol/mol).

Preferentemente, por lo menos 50, 60, 70, 80, 90, 95, 98 o 99 % molar de los TCI en la composición son homotriglicéridos.

Preferentemente, por lo menos 60, 70, 80, 90, 95 %, 98, o 99 % molar de los TCI en la composición son TCI-C8 y TCI-C10.

En una realización por lo menos 60, 70, 80, 90, 95 %, 98, o 99 % molar de los triglicéridos en la composición son TCI-C8 y TCI-C10.

En una realización, la composición según la presente invención está libre o sustancialmente libre de cualquier otro TCI. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "libre de cualquier otro TCI" significa que la composición no comprende ningún TCI que no sea TCI-C8 y TCI-C10. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sustancialmente libre de cualquier otro TCI" significa que la composición comprende TCI-C8 y TCI-C10, aunque puede haber trazas (p. ej., menos de 3, 2, 1 o 0,5 % molar) de otros TCI.

En una realización, la composición según la presente invención está libre o sustancialmente libre de cualquier otro triglicérido. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "libre de cualquier otro triglicérido" significa que la composición no comprende ningún triglicérido que no sea TCI-C8 y TCI-C10. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sustancialmente libre de cualquier otro triglicérido" significa que la composición comprende TCI-C8 y TCI-C10, aunque puede haber trazas (p. ej., menos de 3, 2, 1 o 0,5 % molar) de otros triglicéridos.

La composición puede comprender, además, sustancias tales como minerales, vitaminas, sales, aditivos funcionales, incluyendo, por ejemplo, palatabilizantes, colorantes, emulsionantes, antimicrobianos u otros conservantes. Los minerales que pueden resultar útiles en dichas composiciones se incluyen, por ejemplo, calcio, fósforo, potasio, sodio, hierro, cloruro, boro, cobre, zinc, magnesio, manganeso, yodo, selenio, cromo, molibdeno y flúor. Entre los ejemplos de vitaminas que pueden resultar útiles en las composiciones descritas en la presente memoria se incluyen vitaminas solubles en agua (tales como tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), niacina (vitamina B3), ácido pantoténico (vitamina B5), piridoxina (vitamina B6), biotina (vitamina B7), mioinositol (vitamina B8), ácido fólico (vitamina B9), cobalamina (vitamina B12) y vitamina C) y vitaminas liposolubles (tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K), incluyendo sales, ésteres o derivados de los mismos. En diversas realizaciones puede resultar útil la inclusión de inulina, taurina, carnitina, aminoácidos, enzimas y coenzimas.

La composición puede incluir, además, uno o más agentes que promueven o mantienen la salud neurológica general o mejoran adicionalmente la función cognitiva. Entre los ejemplos de tales agentes se incluyen colina, fosfatidilserina, ácido alfa-lipoico, CoQ10, acetil-L-carintina, extractos de hierbas (tales como *Gingko biloba*, *Bacopa monniera*, *Convolvulus pluricaulis* y *Leucojum aestivum*), ácidos grasos poliinsaturados omega-3 u omega-6 (tales como ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico o ácido docosahexaenoico como ácido graso libre), éster alifático (tal como formatos de éster etílico, triglicérido o monoglicérido) y extractos de aceite de pescado.

En una realización, la composición presenta la forma de una tableta, gragea, cápsula, cápsula de gel, polvos, gránulos, solución, emulsión, suspensión, partícula recubierta, partículas o píldoras secas por pulverización.

En otra realización la composición puede encontrarse en forma de unos polvos. Los polvos pueden ser, por ejemplo, unos polvos secos por pulverización o unos polvos liofilizados.

La composición puede utilizarse para la reconstitución en agua.

La composición puede presentar la forma de una emulsión. La emulsión puede ser, por ejemplo, una emulsión de aceite en agua.

La composición puede insertarse o mezclarse en una sustancia alimentaria. La composición puede presentar la forma de un alimento o un pienso. En una realización, el alimento es un alimento humano.

La composición puede presentar la forma de alimento médico. La expresión "alimento médico" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un producto alimentario específicamente formulado para la gestión dietética de una enfermedad o afección médica; por ejemplo, la enfermedad o afección médica puede presentar necesidades nutricionales distintivas que no pueden ser satisfechas con una dieta normal por sí sola. Los alimentos médicos pueden administrarse bajo supervisión médica. El alimento médico puede ser para ingestión oral o alimentación para sonda.

La composición puede presentar la forma de alimento para sonda. La expresión "alimentación para sonda" se refiere a un producto destinado a introducir nutrientes directamente en el tracto gastrointestinal de un sujeto mediante un tubo de alimentación. Puede administrarse un alimento para sonda, por ejemplo, mediante una sonda de alimentación colocado en la nariz de un sujeto (tales como tubos nasogástricos, nasoduodenales y nasoyeyunales), o un tubo de alimentación introducido directamente en el abdomen de un sujeto (tal como gastrostomía, gastroyeyunostomía o sonda de alimentación de yeyunostomía).

La composición puede presentar la forma de una composición nutricional o un suplemento nutricional. La expresión "suplemento nutricional" se refiere a un producto destinado a complementar la dieta general de un sujeto.

La composición puede presentarse en forma de producto nutricional completo. La expresión "producto nutricional completo" se refiere a un producto que es capaz de ser la única fuente de nutrición para el sujeto.

En diversas realizaciones, la composición puede encontrarse en forma de una bebida, mayonesa, aderezo para ensaladas, margarina, untable bajo en grasa, producto lácteo, untable de queso, queso procesado, postre lácteo, leche aromatizada, nata, producto lácteo fermentado, queso, mantequilla, producto lácteo condensado, mezcla de helado, producto de soja, huevo líquido pasteurizado, producto de panadería, producto de confitería, barra de confitería, barra de chocolate, barra rica en grasa, emulsión líquida, polvos secos por pulverización, polvos liofilizados, pudín UHT, pudín pasteurizado, gel, gelatina, yogur, o un alimento con un relleno a base de grasa o que contiene agua.

En una realización, la composición puede ser una fórmula infantil.

En todavía otras realizaciones, la composición de la invención puede usarse para recubrir un alimento, tentempié, alimento para animales de compañía o golosina para animales de compañía.

La composición puede adoptar la forma de una composición farmacéutica y puede incluir uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

Pueden encontrarse ejemplos de tales excipientes adecuados para las composiciones indicadas en la presente memoria en la obra "Handbook of Pharmaceutical excipients", 2a edición (1994), editado por A Wade y PJ Weller.

Los portadores o diluyentes aceptables para uso terapéutico son bien conocidos de la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985).

Entre los ejemplos de portadores adecuados se incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol y sorbitol. Entre los ejemplos de diluyentes adecuados se incluyen etanol, glicerol y agua.

La selección de portador, excipiente o diluyente farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender a modo de, o adicionalmente a, el portador, excipiente o diluyente, cualquier ligante o ligantes adecuados, uno o más lubricantes, uno o más agentes de suspensión, uno o más agentes de recubrimiento y uno o más agentes solubilizadores.

Entre los ejemplos de ligantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa de flujo libre, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

Entre los ejemplos de lubricantes adecuados se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico y cloruro sódico.

En la composición pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes saborizantes. Entre los ejemplos de conservantes incluyen benzoato sódico, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También se pueden utilizar antioxidantes y agentes de suspensión.

Entre los portadores, diluyentes y excipientes nutricionalmente aceptables se incluyen aquellos adecuados para el consumo humano o animal y que se utilizan como estándar en la industria alimentaria. Los portadores, diluyentes y excipientes nutricionalmente aceptables típicos resultarán familiares para el experto en la materia.

#### *Administración*

Las composiciones indicadas en la presente memoria pueden administrarse por vía entérica o parenteral.

Preferentemente, la composición se administra por vía entérica. Por ejemplo, la composición puede administrarse en forma de un alimento o un suplemento.

La administración entérica puede ser oral, gástrica y/o rectal.

En una realización, la composición se administra por vía oral.

En términos generales, la administración de la composición descrita en la presente memoria puede ser, por ejemplo, por vía oral u otra vía en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, la administración puede ser mediante sonda de alimentación.

El sujeto puede ser un mamífero, tal como un ser humano, un canino, un felino, un equino, un caprino, un bovino, un ovino, un porcino, un cérvido y primates. Preferentemente el sujeto es un ser humano.

En una realización el sujeto es un bebé. El bebé puede, por ejemplo, un ser humano, tal como un recién nacido (es decir, un bebé menor de 28 días de edad) o un bebé prematuro (es decir, un bebé nacido antes de completar 37 semanas de gestación).

En una realización, el sujeto es un sujeto en proceso de envejecimiento. Por ejemplo, un sujeto puede ser un sujeto en proceso de envejecimiento que ha alcanzado 40, 50, 60, 66, 70, 75 u 80 % de su vida útil probable. Una determinación de la esperanza de vida puede estar basada en tablas actuariales, cálculos o estimaciones, y puede considerar influencias o factores pasados, presentes y futuros que se sabe que afectan positiva o negativamente la esperanza de vida. Al determinar la esperanza de vida puede considerarse la especie, el género, el tamaño, los factores genéticos, los factores ambientales y los factores de estrés, el estado de salud presente y pasado, el estado nutricional pasado y presente, y los factores de estrés. El sujeto en proceso de envejecimiento puede ser, por ejemplo, un sujeto humano mayor de 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 años.

#### *Uso en tratamiento*

Debe apreciarse que todas las referencias en la presente memoria a la utilización en tratamiento incluyen el tratamiento

curativo, paliativo y profiláctico. El tratamiento también puede incluir detener la progresión de la gravedad de una enfermedad.

Tanto los usos humanos como los veterinarios están comprendidos dentro del alcance de la invención.

Los ácidos grasos libres y las cetonas producidas a partir de TCI pueden proporcionar una fuente de energía alternativa a la glucosa para complementar o sustituir la energía en células, tales como astrocitos, miocitos, cardiomiocitos o células neuronales.

El tejido cerebral consume una gran cantidad de energía en proporción a su volumen. En un sujeto sano medio, el cerebro obtiene la mayor parte de su energía del metabolismo de la glucosa dependiente del oxígeno. Normalmente, la mayor parte de la energía del cerebro se utiliza para ayudar a las neuronas o células nerviosas a enviar señales y la energía restante se utiliza para el mantenimiento de la salud celular.

Una deficiencia de energía cerebral, por ejemplo causada por el deterioro de la utilización de la glucosa, puede resultar en hiperactividad neuronal, convulsiones y deterioros cognitivos.

Entre los ejemplos de afecciones o enfermedades por deficiencia de energía cerebral se incluyen: migraña, trastorno de la memoria, trastorno de la memoria relacionado con la edad, lesión cerebral, neurorrehabilitación, accidente cerebrovascular y postaccidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiloide, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo postcuidados intensivos, deterioro cognitivo inducido por la edad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos metabólicos hereditarios (tales como el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 y la deficiencia del complejo de piruvato deshidrogenasa), trastorno bipolar, esquizofrenia y/o epilepsia.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "afección neurológica" se refiere a un trastorno del sistema nervioso. Las afecciones neurológicas pueden ser el resultado de daños en el cerebro, la columna vertebral o los nervios, causados por una enfermedad o lesión. Entre los ejemplos de los síntomas de una afección neurológica se incluyen parálisis, debilidad muscular, falta de coordinación, pérdida de sensibilidad, convulsiones, confusión, dolor y alteración de los niveles de conciencia. Se puede llevar a cabo una evaluación de la respuesta al tacto, presión, vibración, posición de las extremidades, calor, frío y dolor, así como los reflejos, para averiguar si está afectado el sistema nervioso en un sujeto.

Algunas afecciones neurológicas son de por vida y su aparición puede experimentarse en cualquier momento. Otras afecciones neurológicas, tales como la parálisis cerebral, están presentes desde el nacimiento. Algunas afecciones neurológicas, tales como la distrofia muscular de Duchenne, habitualmente aparecen en la primera infancia; otras afecciones neurológicas, tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, afectan principalmente a las personas de edad avanzada. Algunas afecciones neurológicas presentan un inicio repentino debido a una lesión o enfermedad, tal como una lesión en la cabeza o un accidente cerebrovascular, o cánceres de cerebro y la columna vertebral.

En un aspecto de la exposición, la afección neurológica es el resultado de un daño traumático en el cerebro.

Adicional o alternativamente, la afección neurológica es el resultado de una deficiencia de energía en el cerebro o en los músculos.

Entre los ejemplos de afecciones neurológicas se incluyen migraña, trastorno de la memoria, trastorno de la memoria relacionado con la edad, lesión cerebral, neurorrehabilitación, accidente cerebrovascular y postaccidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiloide, esclerosis múltiple, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo postcuidados intensivos, deterioro cognitivo inducido por la edad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos metabólicos hereditarios (tales como el síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 y la deficiencia del complejo de piruvato deshidrogenasa), trastorno bipolar, esquizofrenia y/o epilepsia.

Una migraña es un dolor de cabeza intenso acompañado de otros síntomas, tales como náuseas (sensación de malestar), problemas visuales y una mayor sensibilidad a la luz o el sonido. Una migraña puede estar precedida por un aura; los síntomas principales de un aura son problemas visuales, tales como visión borrosa (dificultad para enfocar), puntos ciegos, destellos de luz o un patrón en zigzag que se mueve desde el campo de visión central hacia el borde.

Los ictus (también conocidos como "accidentes cerebrovasculares" (ACV) e "insultos cerebrovasculares" (ICV)) ocurren cuando hay un flujo sanguíneo deficiente al cerebro que resulta en muerte celular. Hay dos tipos principales de accidente cerebrovascular: isquémico, debido a la falta de flujo sanguíneo, y hemorrágico, debido a sangrado. Los accidentes cerebrovasculares resultan en que parte del cerebro no funciona correctamente. Los signos y síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir la incapacidad para moverse o sentir un lado del cuerpo, problemas para entender o hablar, sensación de que el mundo está girando o la pérdida de la visión en un lado. Los signos y síntomas a menudo aparecen poco después de que se ha producido el accidente cerebrovascular.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, enfermedad de Charcot y enfermedad de la neurona motora), implica la muerte de las neuronas responsables de controlar los músculos voluntarios. La ELA se caracteriza por músculos rígidos, espasmos musculares y debilidad que empeora gradualmente debido a atrofia muscular, lo que resulta en dificultad para hablar, tragar y finalmente, respirar.

La esclerosis múltiple afecta los nervios del cerebro y la médula espinal, causando una amplia gama de síntomas, incluyendo problemas con el movimiento muscular, problemas con la movilidad y el equilibrio, entumecimiento y hormigueo, visión borrosa (por lo general, hay pérdida de visión en un ojo) y fatiga.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que afecta principalmente al sistema motor. En el curso temprano de la enfermedad, los síntomas más evidentes están relacionados con el movimiento; entre ellos se incluyen temblor en reposo, rigidez, lentitud de movimiento y dificultad para caminar y en la marcha. Más adelante en el curso de la enfermedad pueden surgir problemas de pensamiento y comportamiento, con demencia que habitualmente ocurre en las etapas avanzadas de la enfermedad. Entre otros síntomas se incluyen depresión, problemas sensoriales, del sueño y emocionales.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia. Entre los síntomas se incluyen pérdida de memoria y dificultades para pensar, resolver problemas o con el lenguaje. El minexamen del estado mental (MMSE, por sus siglas en inglés) es un ejemplo de una de las pruebas utilizadas para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Huntington es una afección hereditaria que daña determinadas células nerviosas del cerebro. La enfermedad de Huntington afecta la coordinación muscular y conduce a deterioro mental y síntomas conductuales. Los primeros síntomas suelen ser problemas sutiles con el estado de ánimo o la cognición. A menudo se produce una falta general de coordinación, con frecuencia sucedida por marcha inestable. A medida que la enfermedad avanza, los movimientos corporales descoordinados y estrambóticos se vuelven más evidentes, junto con una disminución en las capacidades mentales y síntomas de comportamiento. Las habilidades físicas empeoran gradualmente hasta que el movimiento coordinado se vuelve difícil. Las habilidades mentales generalmente se deterioran hacia la demencia.

Los trastornos metabólicos hereditarios son una serie de enfermedades causadas por genes defectuosos. Típicamente el gen o genes defectuosos resultan en un defecto en un enzima o en una proteína de transporte que resulta en un bloqueo en la forma en que un compuesto es procesado por el cuerpo de tal manera que se produce una acumulación tóxica del compuesto. Los trastornos metabólicos hereditarios pueden afectar a cualquier órgano y normalmente afectan a más de uno. Los síntomas con frecuencia tienden a ser inespecíficos y generalmente se relacionan con disfunción o fallo de órganos mayores. La aparición y gravedad de un trastorno metabólico pueden verse exacerbados por factores ambientales, tales como la dieta y enfermedades concurrentes.

El síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1) es un trastorno metabólico genético que involucra la proteína GLUT1 que transporta la glucosa a través de la barrera hematoencefálica o la barrera que separa los minúsculos vasos sanguíneos del tejido cerebral. El síntoma más común son las convulsiones (epilepsia), que generalmente comienzan en los primeros meses de vida. Entre los síntomas adicionales que pueden ocurrir se incluyen diversos grados de deterioro cognitivo y trastornos del movimiento caracterizados por ataxia, distonía y corea. El síndrome de deficiencia de GLUT1 puede estar causado por mutaciones en el gen SLC2A1 que produce la proteína GLUT1.

La deficiencia del complejo de piruvato deshidrogenasa (deficiencia de piruvato deshidrogenasa o DCPD) es un trastorno neurodegenerativo asociado a un metabolismo mitocondrial anormal y a un metabolismo alterado de los carbohidratos. El DCPD se caracteriza por la acumulación de ácido láctico en el cuerpo y una variedad de problemas neurológicos. Los signos y síntomas de esta afección suelen aparecer poco después del nacimiento, y pueden variar ampliamente entre las personas afectadas. La característica más común es una acumulación potencialmente mortal de ácido láctico (acidosis láctica), que puede causar náuseas, vómitos, problemas respiratorios graves y latidos cardíacos anormales. Entre otros síntomas se incluyen: problemas neurológicos; retraso en el desarrollo de las habilidades mentales y motoras, tales como sentarse y caminar; discapacidad intelectual; convulsiones; tono muscular débil (hipotonía); falta de coordinación y dificultad para caminar. Algunas personas afectadas presentan estructuras cerebrales anormales, tales como desarrollo deficiente del tejido que conecta las mitades izquierda y derecha del cerebro (cuerpo calloso), deterioro progresivo (atrofia) de la parte exterior del cerebro conocida como córtex cerebral, o parches de tejido dañado (lesiones) en algunas partes del cerebro. El DCPD es una deficiencia de una de las proteínas en el complejo de la piruvato deshidrogenasa (CPD). El complejo de la piruvato deshidrogenasa comprende tres enzimas identificados como E1, E2 y E3; el enzima E1 contiene subunidades identificadas como alfa y beta. La forma más común de DCPD es causada por un gen anormal en la subunidad alfa E1 (el gen PDHA1) ubicada en el cromosoma X. Algunos casos de DCPD son causados por una mutación en un gen en otra subunidad del complejo piruvato deshidrogenasa, tal como el gen PDHX, el gen PDHB, el gen DLAT, el gen PDP1 y el gen DLD.

El trastorno bipolar es un trastorno cerebral que causa cambios inusuales en el estado de ánimo, niveles de energía, niveles de actividad y en la capacidad de llevar a cabo tareas diarias. El trastorno bipolar se caracteriza por períodos

de estado de ánimo elevado y períodos de depresión. El trastorno bipolar se puede diagnosticar aplicando las directrices del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM, por sus siglas en inglés) o la Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud asociados, de la Organización Mundial de la Salud.

La esquizofrenia es un trastorno crónico, grave e incapacitante del cerebro en el que los individuos interpretan la realidad de manera anormal. La esquizofrenia puede resultar en alguna combinación de alucinaciones, oír voces, delirios y pensamiento y comportamiento extremadamente desordenados. La esquizofrenia se puede diagnosticar aplicando las directrices del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM) o la Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud asociados, de la Organización Mundial de la Salud.

La epilepsia es un trastorno neurológico en el que la actividad de las células nerviosas en el cerebro se interrumpe, causando convulsiones o períodos de comportamiento inusual, sensaciones y, en ocasiones, pérdida de conciencia.

Las expresiones "deterioro cognitivo" y "deterioro de la cognición" se refieren a trastornos que dan lugar a deterioro cognitivo, en particular trastornos que afectan principalmente el aprendizaje, la memoria, la percepción y/o la resolución de problemas.

El deterioro cognitivo puede ocurrir en un sujeto después de verse sometido a cuidados intensivos. El deterioro cognitivo puede ocurrir como parte del proceso de envejecimiento.

El término "cognición" se refiere al conjunto de todas las habilidades y procesos mentales, incluyendo el conocimiento, la atención, la memoria y la memoria de trabajo, el juicio y la evaluación, el razonamiento y la "computación", la resolución de problemas y la toma de decisiones, la comprensión y la producción del lenguaje.

Los niveles y mejoras en la cognición pueden ser fácilmente evaluados por el experto en la materia utilizando cualquiera de las pruebas neurológicas y cognitivas adecuadas que son conocidas de la técnica, incluyendo pruebas cognitivas diseñadas para evaluar la velocidad de procesamiento de la información, la función ejecutiva y la memoria. Entre los ejemplos de pruebas adecuadas se incluyen el miniexamen de estado mental (MMSE, por sus siglas en inglés), la batería automatizada de pruebas neuropsicológicas de Cambridge (CANTAB, por sus siglas en inglés), la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer - prueba cognitiva (ADAScog, por sus siglas en inglés), la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin, la prueba de fluidez verbal y figurativa, y la prueba del trazo (en inglés "Trail making test"), la escala de memoria de Wechsler (WMS, por sus siglas en inglés), y la prueba de reproducción visual inmediata y diferida (Trahan et al.) (*Neuropsychology*, 1988 19(3) páginas 173-89), la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey (RAVLT, por sus siglas en inglés), Ivnik, R.J. et al. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1990 (2): páginas 304-312), electroencefalografía (EEG), magnetoencefalografía (MEG), tomografía por emisión de positrones (TEP), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés), imágenes por resonancia magnética funcional (RMf), la tomografía computarizada y la potenciación a largo plazo.

El EEG, una medida de la actividad eléctrica del cerebro, se lleva a cabo mediante la colocación de electrodos en el cuero cabelludo en diversos puntos de referencia y el registro de las señales cerebrales muy amplificadas. La MEG es similar al EEG en que mide los campos magnéticos que están asociados a los campos eléctricos. La MEG se utiliza para medir la actividad cerebral espontánea, incluyendo las ondas sincrónicas en el sistema nervioso.

La TEP proporciona una medida de la utilización del oxígeno y el metabolismo de la glucosa. En esta técnica, se administra un trazador emisor de positrones radiactivos, y la captación del trazador por el cerebro se correlaciona con la actividad cerebral. Estos trazadores emiten rayos gamma que son detectados por sensores que rodean la cabeza, lo que resulta en un mapa 3D de la activación cerebral. Tan pronto como el trazador es captado por el cerebro, la radiactividad detectada ocurre como una función del flujo sanguíneo cerebral regional. Durante la activación, se puede detectar un aumento en el flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo neuronal de la glucosa en cuestión de segundos.

El análisis adecuado también puede basarse en pruebas neuropsiquiátricas, exámenes clínicos y las observaciones individuales de pérdida de la función cognitiva (p. ej., pérdida subjetiva de la memoria).

Otras pruebas adecuadas pueden estar basadas en evaluaciones de la locomoción, la memoria y la atención, la susceptibilidad a las convulsiones, y la interacción y/o reconocimiento social.

Los trastornos de la memoria son el resultado de daños neurológicos en las estructuras cerebrales, de manera que se deteriora el almacenamiento, la retención y la recuperación de recuerdos. Los trastornos de la memoria pueden ser progresivos con la edad (p. ej., la enfermedad de Alzheimer), o pueden ser el resultado inmediato, por ejemplo, de una lesión en la cabeza. Los niveles y mejoras en los trastornos de la memoria pueden ser fácilmente evaluados por el experto en la materia utilizando cualquier prueba adecuada que sea conocida de la técnica, tal como la prueba cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAScog), el miniexamen del estado mental (MMSE), la tomografía computarizada (TC), las imágenes de resonancia magnética (IRM), la tomografía

computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía por emisión de positrón (TEP) y la electroencefalografía (EG).

Tal como se usa en la presente memoria, el término "tratamiento" se refiere a administrar una composición tal como se describe en la presente memoria a un sujeto que presenta una afección, con el fin de disminuir, reducir o mejorar por lo menos un síntoma asociado a la afección y/o retrasar, reducir o bloquear la progresión de la afección.

El término "prevenir" se refiere a administrar una composición tal como se describe en la presente memoria a un sujeto que no muestra ningún síntoma de la afección para reducir o impedir el desarrollo de por lo menos un síntoma asociado a la afección.

*Cetonas*

Después de la absorción oral, los TCI se metabolizan en ácidos grasos libres y se metabolizan ulteriormente en cetonas. Los ácidos grasos libres se metabolizan inicialmente a  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB) y después en acetoacetato (ACA).

Los AGCI y las cetonas pueden producirse en diversas cantidades en los líquidos corporales dependiendo del TCI utilizado, y pueden utilizarse como fuente de energía alternativa a la glucosa o para complementar la energía derivada de la glucosa.

Las cetonas son transportadas activamente al cerebro por, por ejemplo, el transportador de monocarboxilato 1 (MCT1, por sus siglas en inglés), donde son metabolizadas principalmente por las neuronas. Los ácidos grasos libres, tales como los ácidos grasos libres C8 y los ácidos grasos libres C10, pueden llegar al cerebro por difusión, donde son metabolizados principalmente por los astrocitos (ver la figura 1).

En una realización, la composición según la presente invención se utiliza para proporcionar cetonas y/o ácidos grasos C10 a un líquido corporal de un sujeto.

Preferentemente, las cetonas son  $\beta$ -hidroxibutirato y/o acetoacetato.

En una realización, la exposición del sujeto a cetonas y/o ácidos grasos C10 después de la administración oral de la composición de la presente invención es mayor que después de la administración oral de una composición que comprende las especies de TCI que se muestran en la Tabla 1:

*Tabla 1*

Especies en TCI (mezcla C8/C10, 60:40)	% molar
TCI-C8	22 %
TCI-C10	10 %
MCT (mezcla C8/C10) 2:1	34 %
MCT (mezcla C8/C10) 1:2	34 %

En una realización, la exposición del sujeto a cetonas y/o ácidos grasos C10 después de la administración oral de la composición según la presente invención es por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 % molar mayor que después de la administración oral de una composición que comprende las especies de TCI que se muestran en la Tabla 1.

En una realización, la exposición del sujeto a cetonas y/o ácidos grasos C10 se cuantifica mediante la medición de los niveles de cetonas y/o ácidos grasos C10 en el plasma del sujeto.

En una realización, la exposición del sujeto a cetonas y/o ácidos grasos C10 se mide a lo largo de las 8 horas posteriores a la administración oral

La exposición de un sujeto a una cetona y/o ácido graso C10 puede calcularse mediante la determinación del área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) en un gráfico de concentración de cetona y/o ácido graso C10 en un líquido corporal, p. ej., plasma sanguíneo, frente al tiempo (p. ej., a lo largo de 8 o 24 horas). Antes del análisis, los líquidos biológicos se tratan con solvente orgánico para precipitar las proteínas y se reconstituyen en un solvente compatible con la espectrometría de masas (EM). Los niveles de cuerpos cetónicos y ácidos grasos de cadena intermedia se evalúan mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (CL-EM). En particular, las concentraciones de  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), acetoacetato (ACA), ácidos grasos C8 y ácidos grasos C10 se miden cuantitativamente utilizando una metodología de calibración externa.

A continuación, se describen diversas características y realizaciones preferentes de la presente invención mediante ejemplos no limitativos.

**Ejemplos**

La práctica de la presente invención utilizará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de química, biología molecular, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que están comprendidas dentro de las capacidades del experto habitual en la materia. Dichas técnicas están totalmente explicadas en la literatura. Ver, p. ej., J. Sambrook, E. F. Fritsch, y T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, segunda edición, libros 1 a 3, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. et al. (1995) y suplementos periódicos; *Current Protocols in Molecular Biology*, cap. 9, 13 y 16, John Wiley & Sons, New York, N.Y.); B. Roe, J. Crabtree y A. Kahn, 1996, *DNA Isolation and Sequencing: Essential Techniques*, John Wiley & Sons; J. M. Polak y James O'D. McGee, 1990, *In Situ Hybridization: Principles and Practice*; Oxford University Press; M. J. Gait (Editor), 1984, *Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press; D. M. J. Lilley y J. E. Dahlberg, 1992, *Methods of Enzymology: DNA Structure Part A: Synthesis and Physical Analysis of DNA Methods in Enzymology*, Academic Press y E. M. Shevach y W. Strober, 1992 y suplementos periódicos, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, New York, NY. Cada uno de estos son textos generales.

*Ejemplo 1. La mezcla de TCI-C8 y TCI-C10 proporciona más AGL C10 y cetonas que un TCI (MEZCLA C8/C10)*

*Materiales y métodos:*

Estructuras de TCI:	Estructuras de cetonas:
	<p><b>Beta-Hidroxiacetato (BHA)</b></p> <p><b>Acetoacetato (AcA)</b></p>

Tabla 2

TCI-C8			TCI-C10			TCI (MEZCLA C8/10)		
R1	R2	R3	R1	R2	R3	R1	R2	R3
C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>				C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>
						C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>
						C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>
						C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>
						C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>
						C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>
						C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>
			C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub>
Una especie molecular			Una especie molecular			8 especies moleculares		

El aceite TCI "PLUS", tal como se utiliza en la presente memoria es según la invención y comprende (i) un homotriglicérido que es triglicérido de cadena intermedia (TCI) que comprende tres fracciones ácido graso, cada una de 8 átomos de carbono (TCI-C8) y (ii) un homotriglicérido TCI que comprende tres fracciones ácido graso, cada una con 10 átomos de carbono (TCI-C10), en donde la relación de TCI-C8 a TCI-C10 es de aproximadamente 60:40 (mol/mol).

Normalmente los aceites TCI son mezclas de triglicéridos y homotriglicéridos. La columna de la derecha de la Tabla 2 detalla una de tales mezclas. Estos aceites han sido sintetizados mediante esterificación de glicerol con una mezcla de ácido C8 y C10 en una proporción dada.

El análisis de espectro de masas de una mezcla de TCI (C8/C10, 60:40) (el aceite utilizado para preparar Peptamen®) ha revelado que TCI-C8 puro (homotriglicéridos) y TCI-C10 (homotriglicérido) forman solo 32 %, mientras que el 68 % restante incluía un esqueleto mixto con una relación C8:C10 de 2:1 o 1:2, tal como se muestra a continuación:

Especies en TCI (mezcla C8/C10, 60:40)	% molar
TCI-C8	22 %
TCI-C10	10 %
TCI (mezcla C8/C10) 2:1	34 %
TCI (mezcla C8/C10) 1:2	34 %

La mezcla de aceite TCI de control "TCI (MEZCLA C8/C10)", tal como se utiliza en la presente memoria, comprende (i) TCI-C8, (ii) TCI-C10, (iii) TCI (mezcla C8/C10, 2:1) y (iv) TCI (mezcla C8/C10, 1:2). Los términos "TCI (MEZCLA C8/C10)" y "TCI (MEZCLA C8/C10 60:40)" y "MEZCLA" pueden ser intercambiables.

5 La biodisposición y el metabolismo de las 8 especies moleculares de la mezcla de TCI (MEZCLA C8/C10, 60:40) son variables. Por lo tanto, las propiedades globales de TCI (MEZCLA C8/C10) son el promedio observado de las 8 especies. Además, la cantidad de estas 8 especies no se puede controlar durante la etapa sintética y no ha sido caracterizada completamente (ver la tabla 2, anteriormente).

10 Las ratas fueron alimentadas por vía oral con una mezcla de TCI-C8 más TCI-C10 (en lo sucesivo denominada PLUS, según la invención) en una relación de 60:40 o con un aceite TCI (MEZCLA C8/C10) (en lo sucesivo denominada MEZCLA, control). Las administraciones orales de preparados de compuesto se llevaron a cabo en animales no anestesiados que se movían libremente, utilizando una sonda oral. El aceite TCI-C8 y el aceite MEZCLA se administraron a temperatura ambiente. El aceite TCI-C10 y el aceite PLUS se calentaron hasta obtener soluciones (a  
15 aproximadamente 50 °C) y se administraron a aproximadamente 30 °C a los animales.

Se recolectaron muestras de sangre a través de los catéteres implantados el día anterior. Para cada punto temporal, se recolectó un volumen suficiente de sangre y se transfirió en tubos K3-EDTA con el fin de obtener por lo menos 140 microlitros de plasma después de la centrifugación. Después de cada muestreo de sangre, se administró el mismo  
20 volumen de solución salina al animal a través del catéter, ambos con un pequeño volumen de solución salina que contenía heparina.

Después de la centrifugación (10 min a 3500 rpm y a 4 °C) y para cada muestra de sangre, el volumen de plasma recogido se dividió en dos alícuotas de aproximadamente igual volumen (70 µl) y se almacenaron a aproximadamente  
25 -60 °C hasta el análisis de CL-EM de los ácidos grasos libres y las cetonas (ver anteriormente).

*Resultados y comentario*

30 El presente inventor ha encontrado que a la misma relación C8/C10, una mezcla de TCI-C8 más TCI-C10 (PLUS) es superior a TCI (mezcla C8/10) en el suministro de más ácidos grasos libres C10 plasmáticos cuando se administra a mamíferos. Al mismo tiempo, el nivel de cetona se incrementa un 8 %.

Se han relacionado diversas actividades biológicas distintas a cada especie de ácido graso C8, ácido graso C10 y cetona. Por lo tanto, la capacidad de modular la exposición de un sujeto o tejido de un sujeto a ácidos grasos libres  
35 C8, ácidos grasos libres C10 y cetonas permite la modulación de sus actividades biológicas generales.

Inesperadamente, el presente inventor ha encontrado que en ratas alimentadas por vía oral, una mezcla de TCI-C8 más TCI-C10 (en adelante en la presente memoria denominada PLUS) en una proporción de 60:40 proporciona más  
40 ácidos grasos libres C10 plasmáticos que un aceite TCI (MEZCLA C8/C10) (MEZCLA) con la misma relación C8/C10 de 60:40. El AUC total de los AGL (AGL C8 y AGL C10) sigue siendo el mismo en PLUS y en MEZCLA. Ver la figura 2.

Al mismo tiempo, el nivel de cetonas de PLUS determinado por el AUC durante las primeras 8 horas es mayor en  
45 aproximadamente un 8 % en comparación con las cetonas producidas por MEZCLA (Tabla 3).

Tabla 3. Exposición a cetonas plasmáticas durante 8 horas

	AUC (microM/h)
Plus	11365
Mezcla	10484

Tabla 4. Exposición plasmática a AGL C8 y AGL C10 durante 24 horas

	AUC (microM/h)		AUC %	
	C8	C10	C8	C10
PLUS 0-24	216	304	41,6	58,4
MIX 0-24	315	214	58,6	40,4
<i>p</i>	<i>0,023</i>	<i>0,092</i>		

50 Diversas modificaciones y variaciones de las composiciones descritas o usos de la presente invención resultarán evidentes para el experto en el la materia. Aunque la presente invención ha sido descrita en relación a realizaciones específicas preferentes, debe entenderse que la invención según las reivindicaciones no debe considerarse limitada indebidamente a dichas realizaciones específicas. En efecto, se pretende que diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención, que resultan evidentes para los expertos en bioquímica y biotecnología o campos afines, estén comprendidas dentro del alcance según las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición compuesta por triglicéridos de cadena intermedia (TCI), cuya composición comprende (i) un TCI que comprende tres fracciones ácido graso, cada una con 8 átomos de carbono (TCI-C8) y (ii) un TCI que comprende tres fracciones ácido graso, cada una con 10 átomos de carbono (TCI-C10), en la que la relación de TCI-C8 a TCI-C10 es de 10:90 a 90:10 (mol/mol) y en la que la cantidad agrupada de TCI-C8 y TCI-C10 constituye por lo menos 50 % molar de los TCI en la composición, para la utilización en el tratamiento o la prevención del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa tipo 1, y/o epilepsia en un sujeto.
- 10 2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que la relación de TCI-C8 a TCI-C10 en la composición es de 20:80 a 85:15, de 20:80 a 80:20, de 30:70 a 85:15, de 40:60 a 75:25, de 50:50 a 70:30, de 50:50 a 67:33, de 55:45 a 65:35 o de 58:42 a 62:38 (mol/mol).
- 15 3. Composición para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la cantidad agrupada de TCI-C8 y TCI-C10 constituye por lo menos 90, 95, 98, o 99 % molar de los TCI en la composición.
- 20 4. Composición que comprende triglicéridos de cadena intermedia (TCI) en la que la composición comprende (i) un TCI que comprende tres fracciones ácido graso, cada una con 8 átomos de carbono (TCI-C8) y (ii) un TCI que comprende tres fracciones ácido graso, cada una con 10 átomos de carbono (TCI-C10), en donde la relación de TCI-C8 a TCI-C10 es de 50:50 a 67:33 (mol/mol) para la utilización en el tratamiento o la prevención del síndrome de deficiencia del transportador de glucosa de tipo 1 y/o epilepsia en un sujeto.
- 25 5. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dentro de la composición las tres fracciones ácido graso, cada una con 8 átomos de carbono, son fracciones ácido octanoico y/o las tres fracciones ácido graso, cada una con 10 átomos de carbono, son fracciones ácido decanoico.
- 30 6. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha composición comprende, además, uno o más agentes que promueven o sostienen la salud neurológica o mejoran la función cognitiva, en la que dichos agentes se seleccionan del grupo que consiste en vitaminas, colina, fosfatidilserina, ácido alfa-lipoico, CoQ10, acetil-L-carnitina, extractos de hierbas (tales como *Ginkgo biloba*, *Bacopa monniera*, *Convolvulus pluricaulis* y *Leucosjum aestivum*), ácidos grasos poliinsaturados omega-3 u omega-6 (tales como ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico o ácido docosahexaenoico como ácido graso libre), éster alifático (tal como formatos de éster etílico, triglicérido y monoglicérido) y extractos de aceite de pescado.
- 35 7. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la utilización proporciona cetonas y/o ácidos grasos C10 al sujeto.
- 40 8. Composición para la utilización según la reivindicación 7, en la que las cetonas se seleccionan de  $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacetato.
- 45 9. Composición para la utilización según la reivindicación 7 u 8, en la que la exposición del sujeto a cetonas después de la administración oral de la composición es mayor, preferentemente por lo menos 5 % mayor, que después de la administración oral de una composición que comprende las siguientes especies de TCI:

Especies en TCI (mezcla C8/C10, 60:40)	% molar
TCI-C8	22 %
TCI-C10	10 %
MCT (mezcla C8/C10) 2:1	34 %
MCT (mezcla C8/C10) 1:2	34 %

- 50 en la que la mezcla C8/10 2:1 es un TCI que comprende dos fracciones ácido graso que presentan 8 átomos de carbono y una fracción ácido graso que presenta 10 átomos de carbono, y en la que la mezcla C8/10 1:2 es un TCI que comprende una fracción ácido graso que presenta 8 átomos de carbono y dos fracciones ácido graso que presenta 10 átomos de carbono.
- 55 10. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que la composición se administra por vía entérica.
11. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la que la composición presenta la forma de un alimento o un pienso.

12. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en donde la composición presenta la forma de un alimento médico, un alimento de sonda, una composición nutricional o un suplemento nutricional.
- 5 13. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en la que la composición se encuentra en forma de bebida, mayonesa, aderezo para ensaladas, margarina, untable bajo en grasa, producto lácteo, untable de queso, queso procesado, postre lácteo, leche aromatizada, nata, producto lácteo fermentado, queso, mantequilla, producto lácteo condensado, mezcla de helado, producto de soja, huevo líquido pasteurizado, producto de panadería, producto de confitería, barra de confitería, barra de chocolate, barra rica en grasa, emulsión líquida, polvos secados por pulverización, polvos liofilizados, pudín UHT, pudín pasteurizado, gel, gelatina, yogur, o un alimento con un relleno a base de grasa o que contiene agua.
- 10

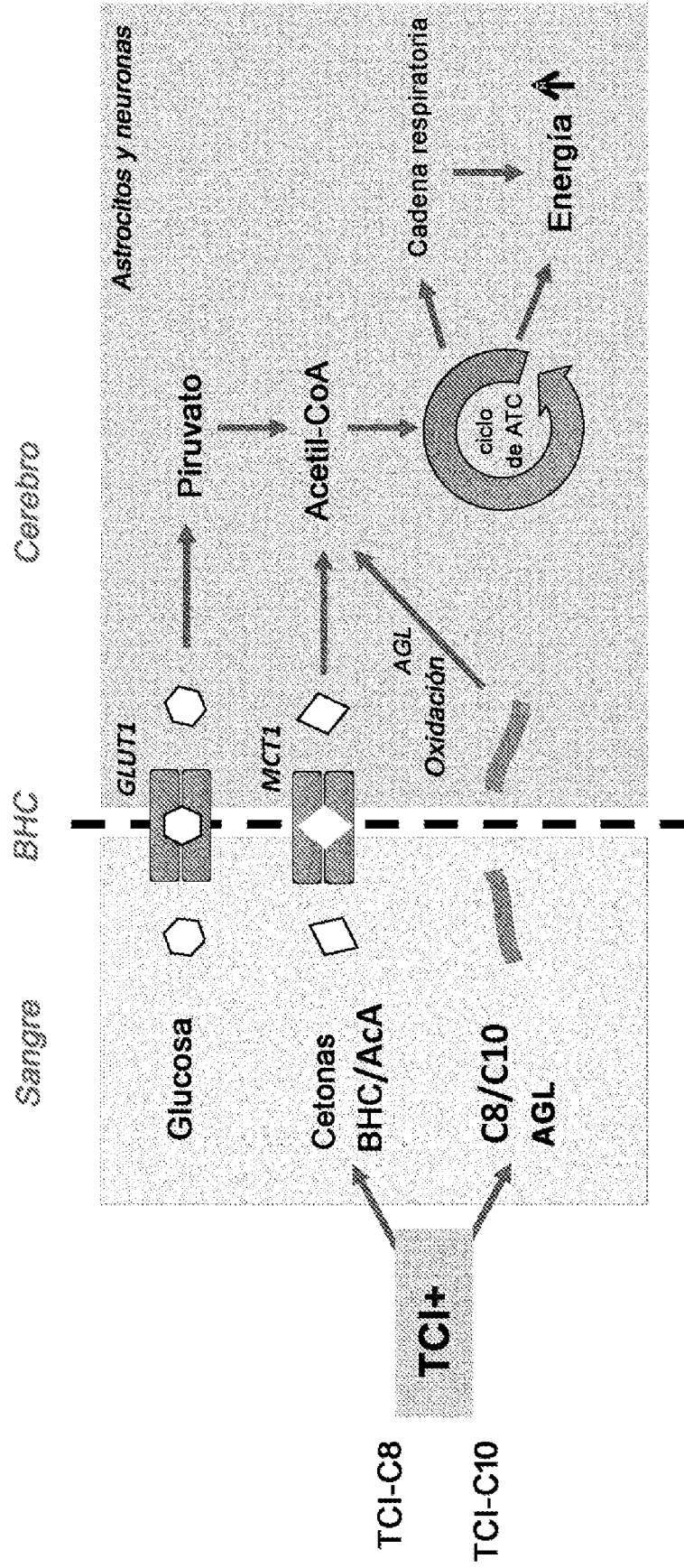


Figura 1

Figura 2

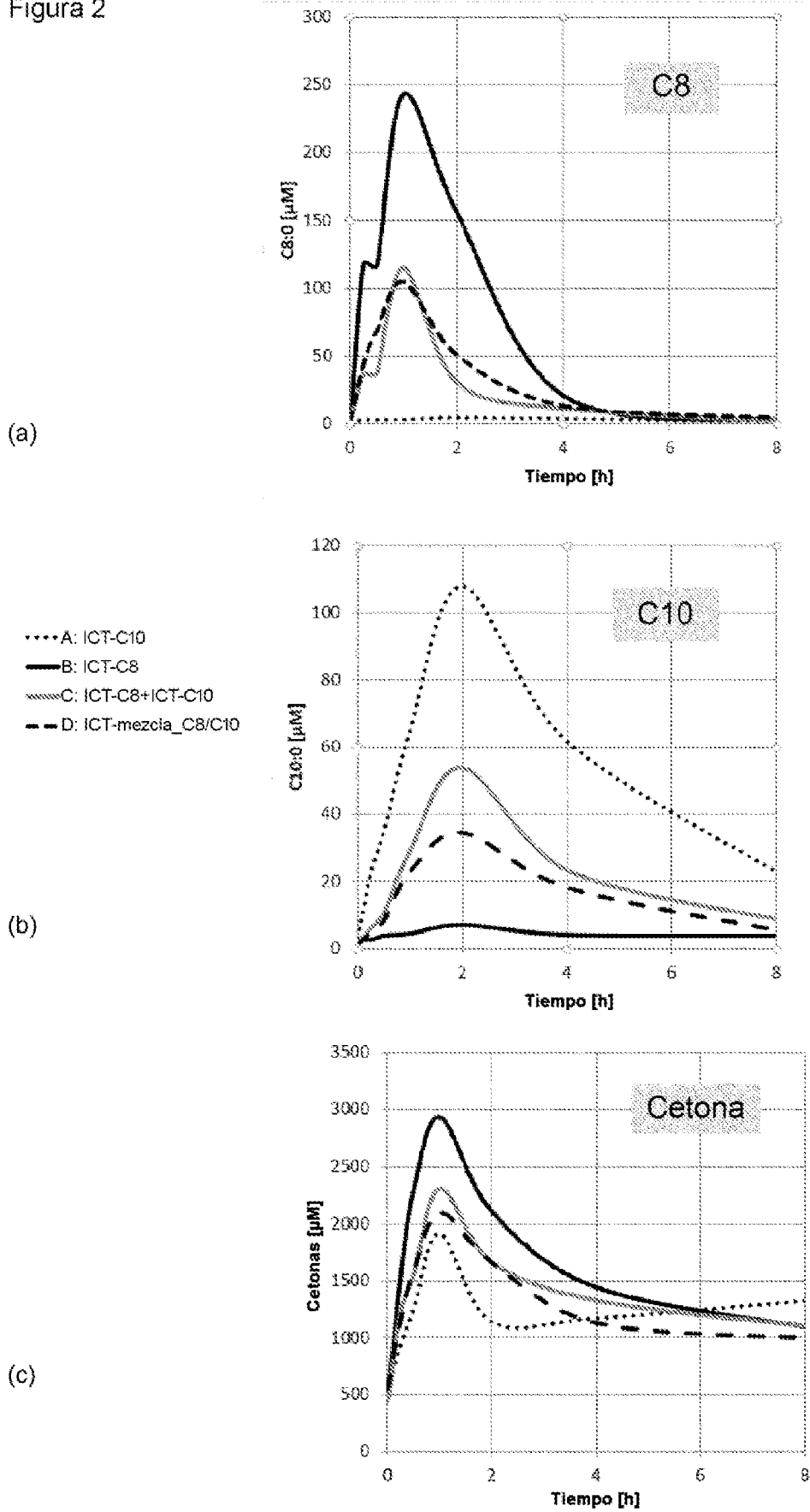


Figura 3

