

(11) Número de Publicação: **PT 1292294 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/215 (2007.10) **A61K 31/19** (2007.10)

A61K 31/205 (2007.10) **A61P 25/28** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2001.05.01**

(30) Prioridade(s): **2000.05.01 US 200980 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2003.03.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.03.26**
105/2009

(73) Titular(es):

ACCERA, INC.

12635 E. MONTVIEW BOULEVARD, SUITE 130
AURORA, CO 80014

US

(72) Inventor(es):

SAMUEL T. HENDERSON

US

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **UTILIZAÇÃO DE TRIGLICÉRIDOS DE CADEIA MÉDIA PARA TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Utilização de triglicéridos de cadeia média para tratamento e prevenção da doença de Alzheimer"

Campo da invenção

Esta invenção diz respeito ao domínio de agentes terapêuticos para tratamento da doença de Alzheimer.

Antecedentes da invenção

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neuro-degenerativa progressiva que afecta principalmente os idosos. Existem duas formas de DA, de aparecimento precoce e de aparecimento tardio. A DA de aparecimento precoce é rara, atinge indivíduos susceptíveis logo na terceira década de vida, e está frequentemente associada a mutações num pequeno conjunto de genes. A DA de aparecimento tardio é comum, surge na sétima ou oitava década de vida, e é uma doença multifactorial com muitos factores genéticos de risco. A DA de aparecimento tardio é a principal causa de demência em pessoas com idade superior a 65 anos. Estima-se que 7-10% da população americana com mais de 65 anos, e até 40% da população americana com mais de 80 anos de idade é atingida pela DA (McKhann *et al.*, 1984, Evans *et al.*, 1989). No aparecimento da doença, os pacientes sofrem perda de memória e de orientação. À medida que a doença progride, mais funções cognitivas são afectadas até o paciente ficar completamente incapacitado. Várias teorias foram propostas para descrever a cadeia de eventos que dão origem à DA, porém, no momento do presente pedido, a causa permanece desconhecida. Actualmente, não há tratamento ou prevenção eficazes para a DA. Os únicos fármacos para tratamento da DA comercializados hoje em dia, Aricept® e Cognex®, são inibidores da acetilcolinesterase. Estes fármacos não abordam a patologia subjacente à DA. Limitam-se a reforçar a eficácia das células nervosas ainda aptas a funcionar. Como a doença continua, os benefícios destes tratamentos são reduzidos.

Casos de DA de aparecimento precoce são raros (~5%), ocorrem antes dos 60 anos de idade e estão frequentemente

associados a mutações em três genes, a presenilina1 (PS1), a presenilina2 (PS2) e a proteína precursora da amiloide (APP) (refira-se Selkoe, 1999). Estes casos de DA de aparecimento precoce exibem um declínio cognitivo e lesões neuropatológicas semelhantes às encontradas na DA de aparecimento tardio. A DA é caracterizada pela acumulação de tranças neurofibrilares (NFT) e depósitos de β -amilóide nas placas senis (SP) e nos vasos sanguíneos cerebrais. O principal componente das placas senis é o péptido β -amilóide (A β), que é derivado da proteína APP por processamento proteolítico. As proteínas presenilina podem facilitar a clivagem da APP. O péptido A β é amiloidogénico e sob certas condições forma fibrilhas insolúveis. No entanto, a toxicidade do péptido A β e das fibrilhas ainda não está por estabelecer. Em alguns casos, A β demonstrou ser neurotóxico, enquanto outros acham que é neurotrófico (refira-se Selkoe, 1999). Foi proposto que a causa da DA de aparecimento precoce é a acumulação de proteínas agregadas em neurónios sensíveis. Pensa-se que mutações na APP levam à acumulação directa de A β a fibrilhar enquanto mutações na PS1 ou PS2 conduzem à acumulação indirecta de A β . A maneira como mutações na PS1 e na PS2 aumentam a acumulação de A β não foi estabelecida. A acumulação de proteínas agregadas é comum a muitas doenças neurodegenerativas progressivas, incluindo a esclerose lateral amiotrófica (ELA) e a doença de Huntington (refira-se Koo et al., 1999). A evidência sugere que a acumulação de proteínas agregadas inibe o metabolismo celular e a produção de ATP. Isto é consistente com a constatação de que controlando a capacidade de energia dos neurónios com creatina retarda o aparecimento da ALS em modelos transgénicos do rato (Klivenyi et al., 1999). Grande parte da arte anterior sobre a DA incidiu na inibição da produção ou da agregação de péptidos A β , tal como nas Patentes US n.º 5817626, US n.º 5854204, e US n.º 5854215. A arte anterior para tratamento da DA inclui também a Patente US n.º 5385915 "Treatment of amyloidosis associated with Alzheimer disease using modulators of protein phosphorylation", a Patente US n.º 5538983, "Method of treating amyloidosis by modulation of calcium". Tentativas para aumentar a sobrevivência neuronal através da utilização de factores de crescimento neuronal envolveram a entrega de células inteiras, genes ou proteínas, tal como descrito na Patente US n.º 5650148 "Method of

grafting genetically modified cells to treat defects, disease or damage of the central nervous system", e a Patente US n.º 5936078 "DNA and protein for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease".

A grande maioria (~95%) dos casos de DA é de aparecimento tardio e ocorre na sétima ou oitava década de vida. A DA de aparecimento tardio não está associada a mutações na APP, na PS1 ou na PS2, mas exhibe lesões e sintomas neuropatológicos semelhantes aos encontrados na DA de aparecimento precoce. Como a DA de aparecimento tardio é a forma mais comum, será aqui referida como DA, enquanto a DA de aparecimento precoce será designada como tal. A neuropatologia e sintomas aparentes semelhantes da DA de aparecimento precoce e tardio levaram à "hipótese da cascata amilóide da DA" (Selkoe, 1994). Este modelo sustenta que tanto a DA de aparecimento precoce como tardia resultam da acumulação de depósitos amilóides tóxicos. O modelo especula que, nos casos de aparecimento precoce, a amilóide acumula rapidamente, enquanto no aparecimento tardio, a amilóide acumula lentamente. Grande parte da investigação sobre a prevenção e o tratamento do DA incidiu na inibição da acumulação de amilóide. No entanto, a hipótese de cascata amilóide permanece uma questão controversa. Os depósitos amilóides podem ser um marcador da doença e não a causa. A tradução do trabalho original do Dr. Alzheimer sobre a neuropatologia da DA refere que ele não favorecia a ideia de que as placas senis eram a causa da doença. Ele afirma "*Estas mudanças são encontradas nos gânglios basais, na medula, no cerebelo e na medula espinal, embora não existam nenhuma placa nesses locais ou apenas isoladas. Portanto, temos de concluir que as placas não são a causa de demência senil, mas apenas uma característica que acompanha a involução senil do sistema nervoso central*". O *itálico* é da sua autoria (Davis e Chisholm, 1999). Muitos anos de investigação ainda não resolveram este problema (para rever a hipótese da amilóide refira-se Selkoe, 1999, para um contra-argumento refira-se Neve *et al.*, 1998). Uma vez que a presente invenção aborda a diminuição do metabolismo neuronal associada à DA, não assenta na validade da hipótese da cascata amilóide.

Foram apontados vários factores genéticos de risco para a susceptibilidade à DA de aparecimento tardio. No entanto, apenas uma variação alélica na molécula de apolipoproteína E (apoE) envolvida no transporte de lípidos foi definida de forma reprodutível como factor genético de risco para a DA de aparecimento tardio. A apoE funciona como ligante no processo de internalização mediada por receptores de lipoproteínas ricas em lípidos. Estes complexos de lipoproteínas contêm fosfolípidos, triglicéridos, colesterol e lipoproteínas. Existem algumas variações alélicas bem caracterizadas no locus apoE e que são referidas como apoE2, E3 e E4. A apoE4 está associada a um risco aumentado de DA enquanto a apoE2 e E3 não estão. O aumento da dose do alelo E4 aumenta o risco de DA e reduz a idade do aparecimento. No entanto, a apoE4 não é invariavelmente a causa da DA. Alguns indivíduos, que são homozigotas para o alelo E4, não demonstram sintomas de DA nem mesmo na nona década (Beffert *et al.*, 1998).

Uma previsão relacionada com a observação de que a apoE4 está associada com a DA, era de que as populações com uma prevalência elevada do alelo E4 teriam também uma elevada incidência de DA. No entanto, o oposto parece ser verdade. Populações distintas geograficamente têm diferentes frequências alélicas de apoE. Por exemplo, a variante E4 é muito mais comum em África do que no Reino Unido. Um estudo com negros sul-africanos e caucasianos de Cambridge, Inglaterra, o alelo apoE4 estava presente em 48% dos negros sul-africanos, em comparação com 20,8% de caucasianos (Loktionov *et al.*, 1999). De facto, o alelo E4 está generalizado por toda a África (Zekraoui *et al.*, 1997). É difícil conduzir estudos sobre DA em países em desenvolvimento, mas os estudos que têm sido feitos mostram uma incidência de DA muito baixa nas comunidades africanas, ou seja, 1% comparado com 6% nas populações dos EUA (Hall *et al.*, 1998). Ainda mais surpreendente é que a associação normalmente robusta entre a DA e a apoE4 está ausente nos casos africanos (Osuntokun *et al.*, 1995). Isto sugere que há algo diferente entre os nativos africanos e os cidadãos americanos, os quais são em grande parte de ascendência europeia. Talvez as populações africanas tenham algum outro factor genético que as proteja de DA. Isto é pouco provável, uma vez que se verificou que a incidência de DA (6,24%) numa

população de afro-americanos de Indianapolis, Indiana, EUA, era muito mais elevada do que numa população etnicamente semelhante em Ibadan, Nigéria, (1,4%) (Hall *et al.*, 1998). Isto sugere que a relação entre a apoE4 e a DA tem um forte componente ambiental.

ApoE4 é o alelo ancestral, é muito similar ao apoE encontrado em chimpanzés e outros primatas, ao passo que os alelos E2 e E3 surgiram exclusivamente na linhagem humana (Hanlon and Rubinsztein, 1995). As modificações em apoE foram provavelmente provocadas por alterações na dieta em humanos ancestrais. Os alelos E2 e E3 podem ter surgido em populações como adaptação à agricultura (Corbo and Scacchi, 1999).

O metabolismo da apoE4 no sistema circulatório humano é diferente do alelo apoE3 não associado à DA (Gregg *et al.*, 1986). O alelo E4 está associado a níveis anormalmente elevados de lipoproteínas circulantes (Gregg *et al.*, 1986). Em particular, o alelo E4 leva à diminuição da taxa de depuração de VLDL, o que resulta em níveis sanguíneos mais elevados de VLDL e de partículas de LDL (Knouff, *et al.* 1999). O VLDL e as partículas de LDL contêm níveis de triglicéridos mais elevados do que as partículas de HDL. O aumento nos níveis de VLDL circulante em indivíduos portadores de apoE4 é causado pela diminuição da utilização de ácidos gordos que resulta da ligação preferencial da apoE4 a quilomicron e a partículas de VLDL. A arte anterior sugeria que a apoE4 contribuía para a DA devido à entrega ineficiente de fosfolípidos aos neurónios (refira-se Beffert *et al.*, 1998). No entanto, a apoE4 também contribui para a diminuição da utilização de triglicéridos.

No sistema nervoso central (SNC), a apoE desempenha um papel central no transporte e redistribuição do colesterol e de lípidos. A importância da apoE no cérebro é realçada pela ausência de outras apolipoproteínas plasmáticas principais tais como a apoA1 e a apoB no cérebro (Roheim *et al.*, 1979). O mRNA da apoE encontra-se predominantemente em astrócitos no SNC. Os astrócitos funcionam como células neuronais de apoio e podem utilizar eficientemente os ácidos gordos como fonte de energia. Uma vez que o cérebro não tem outras apolipoproteínas, é exclusivamente dependente da apoE para

transporte de lípidos, incluindo os triglicéridos. Enquanto o conhecimento anterior sobre o papel da apoE na DA incidia sobre o transporte de fosfolípidos, a apoE também entrega aos astrócitos ácidos gordos livres na forma de triglicéridos. Os ácidos gordos entregues pelas lipoproteínas podem ser convertidos a corpos cetónicos pelos astrócitos para utilização como fonte de energia alternativa à glicose. Uma alternativa para a hipótese de remodelação neuronal, é que a ligação preferencial da apoE4 a partículas de VLDL impede o acesso eficiente dos astrócitos a triglicéridos. O acesso diminuído a triglicéridos resulta na redução da disponibilidade de ácidos gordos e na diminuição da produção de corpos cetónicos, e, conseqüentemente, numa diminuição de fontes energéticas alternativas para os neurónios cerebrais. Esta redução no abastecimento de energia pode tornar-se crucial quando o metabolismo da glicose está alterado.

O metabolismo e a Doença de Alzheimer

No momento do presente pedido, a causa da DA ainda é desconhecida, mas um grande conjunto de provas tornou claro que esta doença está associada a uma diminuição do metabolismo neuronal. Em 1984, Blass e Zemcov sugeriram que a DA resulta de uma diminuição da taxa metabólica em subpopulações de neurónios colinérgicos. No entanto, tornou-se evidente que a DA não está restrita a sistemas colinérgicos, e envolve sim muitos tipos de sistemas de transmissão e várias regiões cerebrais distintas. A tomografia de emissão de positrões revela má utilização da glicose no cérebro de pacientes com DA, e este metabolismo perturbado pode ser detectado muito antes dos sinais clínicos de demência ocorrerem (Reiman *et al.*, 1996; Messier e Gagnon, 1996; Hoyer, 1998). Além disso, algumas populações de células, tais como as células de somatostatina do córtex cerebral em DA são menores e têm um aparelho de Golgi reduzido; ambos indicando uma actividade metabólica reduzida (refira-se Swaab *et al.* 1998). Medições da taxa metabólica cerebral em pacientes saudáveis relativamente a pacientes com DA demonstraram uma redução de 20-40% no metabolismo da glicose em pacientes com DA (Hoyer, 1992). Um metabolismo da glicose reduzido resulta em níveis perigosamente baixos de ATP nos pacientes com DA. Além disso, verificou-se que a

gravidade da diminuição do metabolismo estava correlacionada com a densidade das placas senis (Meier-Ruge, *et al.*, 1994).

Além disso, os componentes moleculares de sinalização da insulina e de utilização da glicose estão alterados em pacientes com DA. A glicose é transportada através da barreira hematoencefálica e é utilizada como uma importante fonte de energia no cérebro adulto. Em consonância com o elevado nível de utilização da glicose, o cérebro dos mamíferos está bem suprido de receptores de insulina e de IGF, especialmente nas áreas do córtex e hipocampo, as quais são importantes para aprendizagem e memória (Frolich *et al.*, 1998). Em relação a controlos de idade equiparada, foi observada maior densidade de receptores de insulina em muitas regiões do cérebro de pacientes com diagnóstico de DA, mas o nível de actividade da tirosina-quinase, a qual normalmente está associada ao receptor de insulina, encontrava-se reduzido (Frolich *et al.*, 1998). O aumento da densidade de receptores representa uma sobre-expressão dos receptores para compensar a diminuição da sua actividade. Sabe-se que a activação do receptor de insulina estimula a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). A actividade da PI3K encontra-se reduzida em pacientes com DA (Jolles *et al.*, 1992; Zubenko *et al.*, 1999). Além disso, a densidade dos principais transportadores de glicose no cérebro, GLUT1 e GLUT3, é 50% daquela em controlos de idade equiparada (Simpson e Davies 1994). O metabolismo glicídico deficiente na DA levou à sugestão de que a DA pode ser uma forma de resistência à insulina no cérebro, tal como no caso da diabetes do tipo II (Hoyer, 1998). A inibição da actividade dos receptores de insulina pode ser induzida exogeneamente no cérebro de ratos por injeção intracerebroventricular de estreptozotocina, um conhecido inibidor do receptor da insulina. Estes animais desenvolvem deficiências progressivas de aprendizagem e de memória (Lannert e Hoyer, 1998). Embora a utilização da glicose esteja alterada no cérebro de pacientes com DA, a utilização de corpos cetónicos, de beta-hidroxibutirato e de acteoacetato não é afectada (Ogawa *et al.*, 1996).

A causa da diminuição do metabolismo neuronal na DA continua desconhecida. No entanto, o envelhecimento pode

agravar a redução do metabolismo glicídico na DA. A estimulação do metabolismo da glicose por insulina encontra-se alterada nos idosos, levando a uma acção reduzida da insulina e à resistência aumentada à insulina (refira-se Finch e Cohen, 1997). Por exemplo, após uma carga de glicose, a glicose plasmática é 10-30% em média maior naqueles com mais de 65 anos do que em indivíduos mais jovens. Assim, os factores genéticos de risco para a DA podem resultar num metabolismo neuronal no cérebro ligeiramente diminuído. Essas deficiências só se tornam visíveis mais tarde na vida quando o metabolismo da glicose se deteriora, contribuindo assim para o desenvolvimento da DA. Uma vez que na DA as deficiências da utilização de glicose estão limitadas ao cérebro, o fígado "não está ciente" do estado do cérebro e não mobiliza os ácidos gordos (refira-se à secção Metabolismo Cerebral adiante). Sem corpos cetónicos para usar como fonte de energia, os neurónios do cérebro de um paciente com DA morrem à fome lenta e inexoravelmente.

As tentativas para compensar a reduzida taxa metabólica cerebral em pacientes com DA tiveram algum sucesso. O tratamento destes pacientes com doses altas de glicose e de insulina aumentou as capacidades cognitivas (Craft et al., 1996). No entanto, como a insulina é um polipéptido e deve ser transportada através da barreira hematoencefálica, a entrega ao cérebro é complicada. Por isso, a insulina é administrada sistemicamente. Grandes doses de insulina na corrente sanguínea podem conduzir a hiperinsulinemia, o que causa irregularidades noutros tecidos. Estes dois inconvenientes podem tornar este tipo de tratamento difícil e cheio de complicações. Assim, continua a haver necessidade de um agente que possa aumentar a taxa metabólica cerebral e, subsequentemente, as capacidades cognitivas de um paciente atingido pela doença de Alzheimer.

Metabolismo cerebral

O cérebro tem uma elevada taxa metabólica. Por exemplo, utiliza 20 por cento do oxigénio total consumido em estado de repouso. Os neurónios do cérebro requerem grandes quantidades de ATP para: as funções celulares em geral, a manutenção de um potencial eléctrico, a síntese de

neurotransmissores e a remodelação sináptica. Os modelos actuais propõem que, sob condições fisiológicas normais, os neurónios do cérebro humano adulto dependem exclusivamente de glicose para energia. Como os neurónios não têm reservas de glicogénio, o cérebro depende de um fornecimento contínuo de glicose sanguínea para o bom funcionamento. Os neurónios são muito especializados e só podem metabolizar eficientemente alguns substratos, tais como glicose e corpos cetónicos. Esta capacidade metabólica limitada torna os neurónios cerebrais especialmente vulneráveis a mudanças nos substratos de energia. Assim, a interrupção brusca do fornecimento de glicose ao cérebro resulta em danos neuronais. No entanto, se os níveis de glicose baixarem gradualmente, tal como durante o jejum, os neurónios começarão a metabolizar corpos cetónicos em vez de glicose e não haverá danos neuronais.

As células neuronais de apoio, as chamadas células gliais, são muito mais metabolicamente diversificadas e podem metabolizar muitos substratos, em particular, as células gliais são capazes de utilizar ácidos gordos para a respiração celular. Os neurónios do cérebro não podem oxidar eficientemente os ácidos gordos e, por isso, dependem de outras células, tais como células de fígado e astrócitos, para oxidar os ácidos gordos e produzir corpos cetónicos. Os corpos cetónicos são produzidos a partir da oxidação incompleta dos ácidos gordos e são utilizados para distribuir energia por todo o corpo quando os níveis de glicose estão baixos. Numa dieta normal ocidental, rica em carbo-hidratos, os níveis de insulina são elevados e os ácidos gordos não são utilizados para combustível, por isso os níveis sanguíneos de corpos cetónicos são muito baixos, e a gordura não é utilizada e é armazenada. Este cenário explica a prevalência de obesidade.

Os modelos actuais propõem que o cérebro utiliza corpos cetónicos para combustível apenas durante estados especiais tais como o desenvolvimento neonatal e períodos de fome. A oxidação parcial de ácidos gordos dá origem a D-beta-hidroxibutirato (D-3-hidroxibutirato) e a acetoacetato, os quais, juntamente com a cetona são colectivamente chamados corpos cetónicos. Os mamíferos recém-nascidos neonatais dependem do leite para o seu desenvolvimento. A principal

fonte de carbono no leite é a gordura (os carbo-hidratos constituem menos de 12% do conteúdo calórico do leite). Os ácidos gordos no leite são oxidados para dar origem a corpos cetónicos, que então difundem no sangue para proporcionar uma fonte de energia para o desenvolvimento. Numerosos estudos têm mostrado que os substratos preferidos para a respiração no cérebro em desenvolvimento de mamíferos recém-nascidos são corpos cetónicos. Consistente com essa observação é a constatação bioquímica de que astrócitos, oligodendrócitos e neurónios, todos têm capacidade para eficiente metabolismo cetónico corporal (refira-se Edmond, 1992). No entanto, apenas os astrócitos são capazes de eficiente oxidação dos ácidos gordos.

Normalmente, o organismo produz pequenas quantidades de corpos cetónicos. No entanto, por serem rapidamente utilizados, a concentração dos corpos cetónicos no sangue é muito baixa. As concentrações sanguíneas de cetona no organismo sobem durante uma dieta baixa em carbo-hidratos, em períodos de jejum, e em diabéticos. Numa dieta baixa em carbo-hidratos, os níveis de glicemia encontram-se baixos e a secreção pancreática de insulina não é estimulada. Isto desencadeia a oxidação dos ácidos gordos para utilização como fonte de combustível quando a glicose é limitante. Do mesmo modo, durante períodos de jejum ou fome, as reservas hepáticas de glicogénio esgotam-se rapidamente e a gordura é mobilizada na forma de corpos cetónicos. Uma vez que tanto uma dieta baixa em carbo-hidratos como o jejum não resultam na queda rápida dos níveis de glicemia, o organismo tem tempo para aumentar os níveis de cetona no sangue. O aumento de corpos cetónicos no sangue proporciona o cérebro com uma fonte alternativa de combustível e nenhum dano celular ocorre. Uma vez que o cérebro tem altas necessidades energéticas, o fígado oxida grandes quantidades de ácidos gordos até que o organismo se torna literalmente saturado em corpos cetónicos. Assim, quando uma fonte insuficiente de corpos cetónicos é conjugada com um má utilização de glicose, ocorrem graves danos aos neurónios. Como as células gliais são capazes de utilizar uma grande variedade de substratos, são menos susceptíveis a deficiências no metabolismo glicídico do que os neurónios. Isto é consistente com a observação de que as células gliais não degeneram e morrem na DA (Mattson, 1998).

Conforme referido na secção O metabolismo e a doença de Alzheimer, na DA os neurónios do cérebro são incapazes de utilizar glicose e começam a morrer à fome. Uma vez que as deficiências são limitadas ao cérebro e o metabolismo glicídico periférico continua normal, o organismo não aumenta a produção de corpos cetónicos e os neurónios do cérebro morrem lentamente à fome. Assim, continua a haver necessidade de uma fonte de energia para as células cerebrais que exibem um metabolismo de glicose deficiente em pacientes com DA. O metabolismo glicídico diminuído é uma característica distintiva da DA; daí, a administração de um tal agente revelará ser benéfica para aqueles que sofrem de DA.

Triglicéridos de cadeia média (MCT)

O metabolismo dos MCTs difere dos triglicéridos mais comuns de cadeia longa (LCTs) devido às propriedades físicas dos MCTs e aos seus correspondentes ácidos gordos de cadeia média (MCFAs). Devido ao comprimento da cadeia curta dos MCFAs, estes têm menores temperaturas de fusão, por exemplo, o ponto de fusão dos MCFAs (C8:0) é 16,7°C, em comparação com 61,1°C para os LCFAs (C16:0). Assim, os MCTs e os MCFAs são líquidos à temperatura ambiente. Os MCTs encontram-se altamente ionizados a pH fisiológico, por isso têm uma solubilidade em soluções aquosas muito maior do que os LCTs. A maior solubilidade e o tamanho reduzido dos MCTs aumentam a velocidade à qual se formam as partículas finas da emulsão. Estas pequenas partículas da emulsão aumentam a superfície de acção para as lipases gastrointestinais. Além disso, os 2-monoglicéridos de cadeia média isomerizam mais rapidamente do que os de cadeia longa, permitindo assim uma hidrólise mais rápida. Algumas lipases no pré-duodeno preferencialmente hidrolisam os MCTs a MCFAs, que são então parcialmente absorvidos directamente pela mucosa estomacal (Hamosh, 1990). Os MCFAs que não são absorvidos no estômago, são absorvidos directamente na veia porta e não condicionados em lipoproteínas. Os LCFAs são condicionados em quilomicra e transportados através do sistema linfático, enquanto os MCFAs são transportados através do sangue. Como o sangue transporta muito mais rapidamente do que o fluido linfático, o fígado é rapidamente irrigado com MCFAs.

No fígado, o principal destino metabólico dos MCFAs é a oxidação. O destino dos LCFAs no fígado depende do estado metabólico do organismo. Os LCFAs são transportados para as mitocôndrias para oxidação com carnitina-palmitoílttransferase I. Quando as condições favorecem o armazenamento de gordura, há produção de malonil-CoA como intermediário da lipogénese. A malonil-CoA inibe alostericamente a carnitina-palmitoílttransferase I, e, deste modo, inibe também o transporte dos LCFAs para as mitocôndrias. Este mecanismo de realimentação evita ciclos fúteis de lipólise e de lipogénese. Os MCFAs são em grande medida imunes às regras que controlam a oxidação dos LCFAs. Os MCFAs entram nas mitocôndrias em grande parte sem utilizar a carnitina-palmitoílttransferase I, por isso os MCFAs torneiam este passo regulador e são oxidados independentemente do estado metabólico do organismo. É de salientar que, como/uma vez que os MCFAs entram rapidamente no fígado e são rapidamente oxidados, grandes quantidades de corpos cetónicos são facilmente produzidos a partir de MCFAs.

A utilização de MCTs é referida em numerosas patentes. Nenhuma destas patentes diz respeito à específica utilização de MCTs para tratamento e prevenção da doença de Alzheimer. Patentes tais como a Patente US n.º 4528197, "Controlled triglyceride nutrition for hypercatabolic mammals", e a Patente U.S. n.º 4847296, "Triglyceride preparations for the prevention of catabolism", dizem respeito à utilização de MCTs para impedir o catabolismo à escala do organismo que ocorre em queimaduras graves e outras lesões.

Em JP-A-6287138 divulga-se a utilização de MCTs para o tratamento da doença de Alzheimer e incide principalmente sobre a administração parentérica; a administração oral é sugerida em doses de 100-300 g de MCTs por dia, divididas em várias administrações.

Resumo da invenção

A presente invenção proporciona a utilização de MCTs no tratamento ou prevenção de demência do tipo Alzheimer compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de triglicéridos de cadeia média a um paciente com sua necessidade de acordo com a reivindicação 1. A administração

é oral. Os triglicéridos de cadeia média pode ser emulsionados, e podem ser co-administrados com L-carnitina ou com um derivado da L-carnitina.

A presente invenção proporciona ainda agentes terapêuticos para o tratamento ou prevenção de demência do tipo Alzheimer.

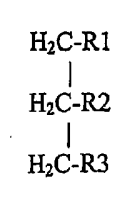
Descrição detalhada da invenção

A nova visão desta invenção é que triglicéridos de cadeia média (MCTs) e os seus associados ácidos gordos são úteis como medida preventiva e de tratamento para pacientes com DA. Os MCTs são compostos de ácidos gordos com comprimentos de cadeia entre 5-12 carbonos. Uma dieta rica em MCTs resulta em níveis de cetona no sangue elevados. Níveis elevados de cetona no sangue irão fornecer uma fonte de energia às células cerebrais com metabolismo glícídico deficiente através da rápida oxidação dos MCFAs a corpos cetónicos.

Os antecedentes desta invenção apoiam a presente invenção das seguintes maneiras: (1) os neurónios do cérebro podem utilizar tanto glicose como corpos cetónicos para respiração, (2) os neurónios de pacientes com doença de Alzheimer têm deficiências no metabolismo glícídico bem documentadas, (3) os factores genéticos de risco conhecidos para a doença de Alzheimer estão associados com o transporte de lípidos e de colesterol, sugerindo que deficiências na utilização de triglicéridos possam estar subjacentes à susceptibilidade à doença de Alzheimer, e (4) uma dieta rica em MCTs irá conduzir a um aumento dos níveis sanguíneos de corpos cetónicos e, deste modo, fornecer energia aos neurónios cerebrais em privação. Por conseguinte, o suplemento de MCTs a pacientes com doença de Alzheimer irá restaurar o metabolismo neuronal.

A presente invenção proporciona um método de tratamento ou prevenção de demência do tipo Alzheimer, ou de outra perda de função cognitiva causada pela redução no metabolismo neuronal, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de triglicéridos de cadeia média a um paciente com sua

necessidade. Geralmente, uma quantidade eficaz é uma quantidade eficaz para (1) reduzir os sintomas da doença a ser tratada ou (2) induzir uma mudança farmacológica relevante para tratar a doença em causa. Para a doença de Alzheimer, uma quantidade eficaz inclui uma quantidade eficaz para: aumentar as capacidades cognitivas; retardar a progressão da demência; ou aumentar a expectativa de vida do paciente afectado. Conforme aqui usado, os triglicéridos de cadeia média desta invenção são representados pela seguinte fórmula:



onde R1, R2 e R3 são ácidos gordos com 5-12 carbonos na cadeia principal de carbono. Os lípidos estruturados desta invenção podem ser preparados por qualquer processo conhecido na arte, tal como esterificação directa, rearranjo, fraccionamento, transesterificação, ou afins. Por exemplo, os lípidos podem ser preparados pelo rearranjo de um óleo vegetal tal como óleo de coco.

Numa concretização preferida, o método inclui a utilização de MCTs onde R1, R2 e R3 são ácidos gordos em que a cadeia principal tem seis carbonos (tri-C6:0). Os MCTs tri-C6:0 são absorvidos muito rapidamente no tracto gastrointestinal em vários sistemas de modelos (Odle 1997). A elevada taxa de absorção resulta na rápida perfusão hepática e numa potente resposta cetogénica. Além disso, a utilização de MCTs tri-C6:0 pode ser aumentada por emulsificação. A emulsificação de lípidos aumenta a superfície para acção das lipases, resultando numa hidrólise mais rápida. Os métodos de emulsificação destes triglicéridos são bem conhecidos por pelos peritos na especialidade.

Noutra concretização preferida, a invenção compreende a co-administração de MCTs tri-C6:0 emulsionados e L-carnitina ou um derivado da L-carnitina. Quando se combina MCTs com L-carnitina são observados ligeiros aumentos na oxidação de

MCFAs (Ode, 1997). Assim, na presente invenção combina-se MCTs tri-C6:0 emulsionados com L-carnitina nas doses necessárias para aumentar a utilização dos referidos MCTs. A dosagem de L-carnitina e de MCTs varia de acordo com a condição do hospedeiro, o método de entrega, e outros factores conhecidos pelos peritos na especialidade, e será em quantidade suficiente para elevar os níveis sanguíneos de cetona ao grau requerido para tratar e prevenir a doença de Alzheimer. Entre os derivados de L-carnitina que podem ser utilizados na presente invenção constam, mas não lhes estando limitados, decanoílcarnitina, hexanoílcarnitina, caproílcarnitina, lauroílcarnitina, octanoílcarnitina, estearoílcarnitina, miristoílcarnitina, acetil-L-carnitina, O-acetil-L-carnitina, e palmitoíl-L-carnitina.

Quantidades terapeuticamente eficazes de agentes terapêuticos podem ser quaisquer quantidades ou doses suficientes para se obter o desejado efeito anti-demência, e dependem em parte da gravidade e da fase da doença, do tamanho e da condição do paciente, bem como outros factores bem conhecidos pelos peritos na especialidade. As dosagens podem ser administradas como uma dose única, ou em várias doses, por exemplo, divididas ao longo de várias semanas.

Numa concretização, os MCTs ou ácidos gordos são administrados por via oral. A administração oral dos MCTs e as soluções de preparações intravenosas de MCTs são bem conhecidas pelos peritos na especialidade.

A administração oral e intravenosa de MCTs ou de ácidos gordos resulta em hipercetonemia. A hipercetonemia resulta na utilização de corpos cetónicos como fonte de energia do cérebro, mesmo na presença de glicose. Além disso, a hipercetonemia resulta num aumento significativo (39%) do fluxo sanguíneo cerebral (Hasselbalch *et al.* 1996). Alegadamente, a hipercetonemia reduz a disfunção cognitiva associada à hipoglicemia sistémica em seres humanos normais (Veneman *et al.* 1994). Note-se que a hipoglicemia sistémica é distinta das deficiências locais no metabolismo glicídico que ocorrem na DA. Noutra concretização, a invenção proporciona os compostos em questão na forma de um ou mais pró-fármacos, que podem ser metabolicamente convertidos aos compostos em

questão pelo receptor hospedeiro. Conforme aqui empregue, um pró-fármaco é um composto que apresenta actividade farmacológica após sofrer uma transformação química no corpo. Os referidos pró-fármacos são administrados na dose necessária para aumentar os corpos cetónicos no sangue ao nível necessário para tratar e prevenir a ocorrência da doença de Alzheimer. É conhecida na arte uma grande variedade de formulações de pró-fármacos. Por exemplo, as ligações de pró-fármacos podem ser hidrolizáveis, tais como ésteres ou anidridos, ou enzimaticamente biodegradáveis tais como amidas.

Esta invenção proporciona também um agente terapêutico para o tratamento ou prevenção da demência do tipo Alzheimer, ou outra perda de função cognitiva causada pela redução do metabolismo neuronal, que compreende triglicéridos de cadeia média. Numa concretização preferida, o agente terapêutico é proporcionado em formulações administrativamente convenientes das composições, as quais incluem unidades de dosagem incorporadas numa variedade de recipientes. As doses dos MCTs são preferivelmente administradas em quantidade eficaz para produzir concentrações de cetona no organismo suficientes para aumentar a capacidade cognitiva de pacientes que sofrem de DA ou de outros estados de metabolismo neuronal reduzido. Por exemplo, para o corpo cetónico D-beta-hidroxibutirato, os níveis sanguíneos aumentam para cerca de 1-10 mM, ou, tal como medido por excreção urinária, na gama de cerca de 5 mg/dl até cerca de 160 mg/dl, embora variações ocorram necessariamente de acordo com a formulação e com o hospedeiro, por exemplo. A quantidade eficaz das doses de outros MCTs será evidente para os peritos na especialidade.

Entre os recipientes e/ou formulações convenientes para unidades de dosagem constam comprimidos, cápsulas, pastilhas, trociscos, rebuçados duros, barras nutricionais/nutritivas, bebidas nutricionais, pulverizadores calibrados, cremes e supositórios, entre outros. As composições podem ser combinadas com um excipiente farmaceuticamente aceitável tal como gelatina, óleo, e/ou outros agentes activos farmaceuticamente aceitáveis. Por exemplo, as composições podem ser vantajosamente combinadas e/ou utilizadas em combinação com outros agentes terapêuticos ou profilácticos, diferentes dos compostos em questão. Em muitos casos, a

administração em conjunto com as composições em questão aumenta a eficácia de tais agentes. Por exemplo, os compostos podem ser utilizados vantajosamente em conjunto com antioxidantes, com compostos que melhoram a eficiência da utilização glicose, e com as suas misturas, (refira-se, por exemplo, Goodman et al. 1996).

Numa concretização preferida, a invenção proporciona uma formulação que compreende uma mistura de MCTs e carnitina para se obter níveis elevados de cetona no sangue. A natureza de tais formulações dependerá da duração e via de administração. Estas formulações estarão no intervalo de 0,5 g/kg/dia a 10 g/kg/dia de MCTs e 0,5 mg/kg/dia a 10 mg/kg/dia de carnitina ou seus derivados. Terão necessariamente de ocorrer variações dependendo da formulação e/ou do hospedeiro, por exemplo.

Uma formulação particularmente preferida compreende um intervalo de 10-500 g de MCTs emulsionados combinados com 10-2000 mg de carnitina. Uma formulação ainda mais preferida compreende 50 g de MCTs (triC8:0 a 95%) em emulsão com 50 g de mono- e di-glicéridos combinados com 500 mg de L-carnitina. Esta formulação é bem tolerada e induz hipercetonemia durante 3-4 horas em indivíduos humanos saudáveis.

Noutra concretização, a invenção proporciona um agente terapêutico ao destinatário que aumenta o seu metabolismo de ácidos gordos endógenos. O referido agente terapêutico é administrado a uma dose necessária para aumentar os corpos cetónicos no sangue ao nível requerido para tratar e prevenir a ocorrência da doença de Alzheimer. Os corpos cetónicos são produzidos continuamente por oxidação dos ácidos gordos em tecidos capazes de tal oxidação. O principal órgão de oxidação dos ácidos gordos é o fígado. Em condições fisiológicas normais, os corpos cetónicos são rapidamente utilizados e eliminados do sangue. Em certas condições, tais como fome ou uma dieta baixa em carbo-hidratos, os corpos cetónicos são produzidos em excesso e acumulam-se na corrente sanguínea. Os compostos que imitam o efeito do aumento de oxidação dos ácidos gordos elevam a concentração de cetona no organismo para um nível que serve de fonte energética

alternativa para as células neuronais com metabolismo deficiente. Uma vez que a eficácia destes compostos se deve à sua capacidade para aumentar a utilização de ácidos gordos e aumentar a concentração de cetona sanguínea, eles são dependentes das concretizações da presente invenção.

A partir da descrição anterior, torna-se evidente uma série de vantagens da invenção para tratar e prevenir a doença de Alzheimer:

(a) A arte anterior da DA focou amplamente na prevenção e eliminação de depósitos amilóides. O papel destes depósitos amilóides na DA permanece controverso e só pode ser um marcador de alguma outra patologia. A presente invenção proporciona uma nova rota para o tratamento e prevenção da DA baseado em aliviar a redução do metabolismo neuronal associado à DA, e não com os aspectos da acumulação de amilóide.

(b) Os actuais tratamentos para a DA são meros paliativos e não abordam a redução do metabolismo neuronal associada com a DA. A ingestão de triglicéridos de cadeia média como suplemento nutricional é um método simples para proporcionar as células neuronais, em que o metabolismo da glicose está comprometido, com corpos cetónicos como substrato metabólico.

(c) Aumentar os níveis sanguíneos de corpos cetónicos pode ser conseguido com uma dieta rica em triglicéridos de cadeia média.

(d) Os triglicéridos de cadeia média podem ser administrados a pacientes por via intravenosa.

(e) Os níveis de corpos cetónicos podem ser facilmente medidos na urina ou sangue com produtos comercialmente disponíveis (ou seja, Ketostix®, Bayer, Inc.).

Assim, o leitor verá que a utilização de triglicéridos de cadeia média (MCTs) como medida de prevenção e tratamento da doença de Alzheimer (DA), prevê um novo meio de aliviar o metabolismo neuronal reduzido associado com a DA. A nova e significativa perspectiva da presente invenção é de que a

utilização de MCTs resulta em hipercetonemia que irá aumentar o metabolismo neuronal em doenças associadas com um metabolismo neuronal reduzido, tais como a DA. O suplemento com MCTs pode revelar-se mais eficaz quando combinado com agentes sensibilizadores da insulina tais como sulfato de vanadilo, picolinato de crómio, e vitamina E. Estes agentes podem funcionar no sentido de aumentar a utilização de glicose em neurónios alterados e funcionar sinergeticamente com a hipercetonemia. Noutro exemplo, os MCTs podem ser combinados com compostos que aumentam as taxas de utilização dos ácidos gordos, tais como a L-carnitina e os seus derivados. Misturas destes compostos podem aumentar sinergeticamente os níveis circulantes de corpos cetónicos.

Referências

Ao longo de todo o pedido, fizeram-se citações a várias referências. Cada uma dessas referências é aqui incorporada na íntegra por referência. Muitas das referências são resumidas aqui:

Beffert, U., Danik, M., Krzywkowski, P., Ramassamy, C., Berrada, F., and 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., and Zemcov, A. (1984) Alzheimer's disease. A metabolic systems degeneration? *Neurochem Pathol* 2:103-14.

Craft, S., Newcomer, J., Kanne, S., Dagogo-Jack, S., Cryer, P., Sheline, Y., Luby, J., Dagogo-Jack, A., and Alderson, A. (1996) Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17:123-30.

Corbo, R.M. and Sacchi, R (1999) Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele. *Ann Hum Genet* 63:301-10.

Davis, J.N., and 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., and Taylor, J.O. (1989) Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* 262:2551-6.

Finch, C.E., and 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., and Riederer, P. (1998) Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 105:423-38.

Gregg, R.E., Zech, L.A., Schaefer, E.J., Stark, D., Wilson, D., and 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., and 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.

Hamosh, M. (1990) In: *Lingual and Gastric Lipases: Their role in fat digestion*. CRC press, Boca Raton, FL.

Hanlon C.S., and 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., and 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.

Hoyer, S. (1992) Oxidative energy metabolism in Alzheimer brain. Studies in early-onset and late-onset cases. *Mol Chem Neuropathol* 16:207-24.

Jolles, J., Bothmer, J., Markerink, M., and Ravid, R. (1992) Phosphatidylinositol kinase is reduced in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 58:2326-9.

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

Klivenyi, P., Ferrante, R.J., Matthews, R.T., Bogdanov, M.B., Klein, A.M. Andreassen, O.A., Mueller, G., Wermer, M., Kaddurah-Daouk, R., and 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., and Kelly, J.W. (1999) Amyloid diseases: abnormal protein aggregation in neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96:9989-90.

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

Lannert, H., and Hoyer, S. (1998) Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term 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.

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

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and 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.

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

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

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

Nishimura, M., Yu, G., and 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.

Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., Thibodeau, S.N. and 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., and Kimura, J. (1996) Altered energy metabolism in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 139:78-82.

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., and Vega G.L. (1979) Apolipoproteins in human cerebrospinal fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:4646-9.

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

Swaab, D.F., Lucassen, P.J., Salehi, A., Scherder, E. J., van Someren, E.J. and 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., and Gerich, J. (1994) Effect of hyperketonemia and hyperlacticacidemia on symptoms, cognitive dysfunction, and counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 43:1311-7.

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. and Martinez, A.J. (1999) Reductions in brain phosphatidyl-

inositol kinase activities in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 45:731-6.

Exemplos

O exemplo a seguir é dado a título de ilustração e não por meio de limitação.

Exemplo 1: Bebida nutricional

As bebidas nutricionais são preparadas com os seguintes ingredientes: 100 g de MCTs emulsionados/bebida, L-carnitina 1 g/bebida, mistura de vitaminas diárias aos níveis diários recomendados, e uma variedade de sabores.

Exemplo 2: Outras formulações

Pode haver outras formulações na forma de Bebida Pronta a Beber, Bebidas em Pó, Bebidas Nutricionais, Barras Alimentícias, e afins. Estas formulações são óbvias para os peritos na especialidade. No exemplo seguinte, A-C incluem formulações que estão dentro do âmbito de aplicação da invenção, bem como algumas que não estão. D-G não são concretizações da invenção, mas são úteis para a compreensão da mesma.

A. Bebida Pronta a Beber: Preparam-se Bebidas Pronta a Beber com os seguintes ingredientes: 5-100 g/bebida de MCTs emulsionados, 250-1000 mg/bebida de L-carnitina, e uma variedade de sabores e de outros ingredientes utilizados para aumentar o sabor, a estabilidade, etc.

B. Bebidas em Pó Os MCTs podem ser preparados na forma seca, útil para barras alimentícias e preparações de bebidas em pó. Pode-se fazer uma bebida em pó a partir dos seguintes componentes: 10-50 g de MCTs secos emulsionados, 250-500 mg de L-carnitina, 8-15 g de sacarose, 1-5 g de maltodextrina, 0-1 g de sabores.

C. Barra Alimentícia Uma barra alimentícia consistirá de: 10-50 g de MCTs emulsionados secos, 250-500 mg de L-carnitina, 1-5 g de glicerina, 5-25 g de sólidos de xarope de milho, 2-7 g de cacau, 15-25 g de cobertura.

D. Cápsulas de Gelatina Dura são preparadas usando os seguintes ingredientes: 0,1-1 000 mg/cápsula de MCTs, 250-500 mg/cápsula de L-carnitina, 0-600 mg/cápsula de amido NF, 0-600 mg/cápsula de pó fluido de amido, 0-20 mg/cápsula de silicone líquido de 350 centistokes. Os ingredientes são misturados, passados através de uma peneira, e introduzidos em cápsulas.

E. Comprimidos Os comprimidos são preparados com os seguintes ingredientes: 0,1-1 000 mg/comprimido de MCTs, 250-500 mg/comprimido de L-carnitina, 20-300 mg/comprimido de celulose microcristalina, 0-50 mg/comprimido de amido, 0-15 mg/comprimido de estearato de magnésio ou ácido esteárico, 0-400 mg/comprimido de sílica fumada, 0-1 mg/comprimido de sílica coloidal, e 0-100 mg/comprimido de lactose. Os ingredientes são misturados e compactados para formar comprimidos.

F. Suspensões Preparam-se suspensões com os seguintes ingredientes: 0,1-1 000 mg de MCTs, 250-500 mg de L-carnitina, 50-700 mg/5 ml de carboximetilcelulose sódica, 0-10 mg/5 ml de benzoato de sódio, 5 ml de água purificada e agentes para dar cor e sabor conforme necessário.

G. Soluções Parentéricas Uma composição parentérica é preparada agitando MCTs a 1,5% em peso, L-carnitina a 10% em volume, propilenoglicol e água. A solução é feita com solução isotónica de cloreto de sódio e esterilizada.

Lisboa, 2009-05-25

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma quantidade eficaz de triglicéridos de cadeia média na preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção da perda de função cognitiva causada por metabolismo neuronal reduzido na doença de Alzheimer, em que o referido tratamento ou prevenção compreende a administração oral de uma dose única de triglicéridos de cadeia média a um paciente, de modo a que o nível sanguíneo de D-beta-hidroxibutirato do paciente aumente para 1-10 mM ou a excreção urinária de D-beta-hidroxibutirato se situe no intervalo de 5 mg/dL a 160 mg/dL, causando hipercetonemia no paciente resultando na utilização de corpos cetónicos para a energia no cérebro na presença de glicose.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a composição farmacêutica inclui ainda L-carnitina ou um derivado da L-carnitina.

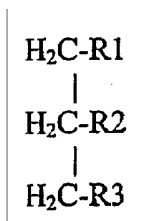
3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a composição farmacêutica compreende uma dose de triglicéridos de cadeia média de 0,5 g/kg/dia a 10 g/kg/dia, e uma dose de L-carnitina ou de um derivado da L-carnitina de 0,5 mg/kg/dia a 10 mg/kg/dia.

4. Utilização de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que a composição farmacêutica compreende triglicéridos de cadeia média emulsionados numa quantidade entre 10 g e 500 g, e L-carnitina ou um derivado da L-carnitina numa quantidade entre 10 mg e 2000 mg.

5. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a composição farmacêutica é formulada como um comprimido, uma cápsula, uma pastilha, um trocisco, um rebuçado duro, uma barra nutricional, uma bebida nutricional, um pulverizador calibrado ou um creme.

6. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, em que a composição farmacêutica é formulada como uma bebida nutricional.

7. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, onde os triglicéridos de cadeia média possuem a fórmula:



onde R1, R2 e R3 são ácidos gordos com 5-12 carbonos na cadeia principal de carbono.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 7, em que R1, R2 e R3 são ácidos gordos contendo uma cadeia principal de seis carbonos.

9. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações de 6 a 8, onde a referida dose única é de 0,5 g/kg/dia a 10 g/kg/dia de triglicéridos de cadeia média.

10. Composição farmacêutica para utilização num método de tratamento ou prevenção da perda de função cognitiva causada por metabolismo neuronal reduzido na doença de Alzheimer, em que o referido método de tratamento ou prevenção compreende a administração oral de uma dose única de triglicéridos de cadeia média a um paciente, de modo a que o nível sanguíneo de D-beta-hidroxibutirato no paciente aumente para 1-10 mM ou a excreção urinária de D-beta-hidroxibutirato do paciente se situe no intervalo de 5 mg/dL a 160 mg/dL, causando hipercetonemia no paciente e resultando na utilização de corpos cetónicos para a energia no cérebro na presença de glicose.

Lisboa, 2009-05-25

RESUMO

"Utilização de triglicéridos de cadeia média para tratamento e prevenção da doença de Alzheimer"

Descrevem-se métodos e composições para tratar ou prevenir a ocorrência de demência senil do tipo Alzheimer, ou outras condições derivadas de um metabolismo neuronal reduzido e conduzindo a funções cognitivas deterioradas. Numa concretização preferida, a administração ao referido paciente de triglicéridos ou ácidos gordos com comprimentos de cadeia entre 5 e 12 átomos de carbono resulta numa melhoria das capacidades cognitivas.