



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 31/205**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ FASCICOLO DEL BREVETTO A5

⑪

641 673

⑳ Numero della domanda: 1028/80

㉔ Data di deposito: 08.02.1980

㉓ Priorità: 12.02.1979 IT 47976/79
09.11.1979 IT 50795/79

㉒ Brevetto rilasciato il: 15.03.1984

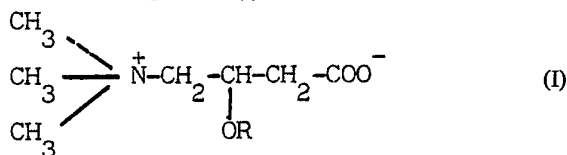
㉑ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.03.1984㉑ Titolare/Titolari:
Claudio Cavazza, Roma (IT)㉒ Inventore/Inventori:
Claudio Cavazza, Roma (IT)㉑ Mandatario:
Dipl.-Ing. W. Steudtner, Hegnau, Volketswil**⑤④ Composizione farmaceutica comprendente una acil-carnitina per il trattamento del rallentato metabolismo cerebrale.**

⑤⑦ Una composizione farmaceutica somministrabile per via orale o parenterale, comprendente una quantità terapeuticamente efficace di una acilcarnitina, o di un suo sale, estere o ammide farmacologicamente accettabile, in cui il radicale acilico è scelto nel gruppo costituito da acetile, propionile, butirile, idrossibutirile e acetacetile, è utile nel trattamento terapeutico di pazienti con rallentato metabolismo cerebrale, quale si presenta ad esempio negli stati di involuzione psicomotoria senile e pre-senile e nelle demenze senili e pre-senili.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale o parenterale per il trattamento del rallentato metabolismo cerebrale, dell'involuzione psicomotoria senile e pre-senile, degli stati depressivi, delle demenze senili e presenili, del diminuito flusso cerebrale, delle sequele dell'ictus cerebrale, delle ischemie cerebrali e dell'alterato metabolismo cerebrale primitivo, caratterizzata dal fatto di comprendere:

(a) una quantità terapeuticamente efficace di una acil-carnitina di formula generale (I)



o di un suo sale, estere o ammido farmaceuticamente accettabile, in cui R è un radicale acilico scelto nel gruppo comprendente acetile, propionile, butirile, idrossibutirile e acetoacetile, e

(b) un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in forma di dosaggio unitario caratterizzata dal comprendere da circa 25 a circa 1000 mg di acil-carnitina di formula (I) o di un suo estere o ammido farmaceuticamente accettabile.

3. Composizione secondo la rivendicazione 2 sotto forma di compressa, caratterizzata dal fatto di contenere da circa 25 a circa 500 mg di acil-carnitina di formula (I) o di un suo sale, estere o ammido farmaceuticamente accettabile.

4. Composizione secondo la rivendicazione 3 sotto forma di capsula, caratterizzata dal fatto di contenere da circa 25 a circa 500 mg di acil-carnitina di formula (I) o di un suo sale, estere o ammido farmaceuticamente accettabile.

5. Composizione secondo la rivendicazione 3 sotto forma di fiala iniettabile, caratterizzata dal comprendere da circa 50 a circa 500 mg/ml di acil-carnitina di formula (I) o di un suo sale, estere o ammido farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica somministrabile per via orale o parenterale, per il trattamento terapeutico di pazienti con rallentato metabolismo cerebrale, quale si presenta negli stadi di involuzione psicomotoria senile e pre-senile accompagnati anche da stadi depressivi, nelle demenze senili e pre-senili, nelle sequele dell'ictus cerebrale e nelle ischemie cerebrali in genere, o con alterato metabolismo cerebrale primitivo.

Nella cura degli stadi di involuzione psicomotoria senile e pre-senile e particolarmente nelle demenze senili associate a disturbi cerebrovascolari è invalso da tempo l'uso dei vasodilatatori cerebrali. L'impiego di tali agenti verso i quali la ricerca è tuttora prevalentemente indirizzata si collega logicamente a certe osservazioni, secondo le quali la demenza senile sarebbe il risultato di una diminuita perfusione cerebrale provocata dal restringimento delle arteriole cerebrali.

Sarebbe quindi logico attendersi che farmaci capaci di dilatare questi vasi avrebbero la capacità di aumentare il flusso sanguigno cerebrale migliorando il quadro clinico.

La pratica clinica smentisce tuttavia tali apparentemente logiche correlazioni.

Nella demenza di Alzheimer il ridotto flusso cerebrale sanguigno è la conseguenza piuttosto che la causa dello stato patologico, pertanto è quantomeno improbabile che un flusso sanguigno aumentato possa modificare la degenerazione neurale primaria. Nella demenza poli-infartuale, i vasi cerebrali sono solitamente sclerotizzati e i vasodilatatori non sembrano avere alcun effetto su di essi. Al contrario, tali farmaci, agendo sui vasi periferici, sottraggono sangue al cervello e provocano una

ulteriore riduzione invece dell'atteso aumento della perfusione cerebrale.

Le perplessità suscitate dai vasodilatatori attualmente in uso più generale sono state molto recentemente riassunte in British Medical Journal, No. 6189, 1 settembre 1979.

Secondo tale autorevole pubblicazione, la isossuprina non mostra alcun valore pratico, mentre può invece diminuire il flusso sanguigno cerebrale e fra i suoi effetti collaterali si annoverano ipotensione, vampate e tremore. L'effetto del ciclodelato nelle demenze vascolari non è stato ancora accertato mentre i suoi effetti collaterali comprendono vampate, nausea ed esantemi.

Anche gli «attivatori cerebrali», cioè i vasodilatatori che presenterebbero un effetto sul metabolismo cerebrale migliorando l'utilizzazione dell'ossigeno e del glucosio in aggiunta alla loro azione vascolare, vengono severamente criticati nel citato articolo del BMJ.

La diidroergotossina (mesilato), mentre mostra trascurabili miglioramenti in un'ampia gamma di indici della funzione mentale, ha quali effetti secondari bradicardia e ipotensione. Somministrata per tempi prolungati ha condotto a insufficienza vascolare e cancrena delle dita delle mani e dei piedi.

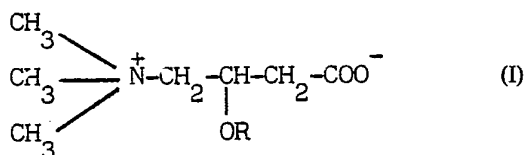
Il citato articolo conclude affermando che, «sulla base dei dati attuali, i semplici vasodilatatori non trovano posto nel trattamento della demenza vascolare. Essi presentano pochi effetti terapeutici dimostrabili e possono essere dannosi. Gli «attivatori cerebrali» presentano interesse teorico».

Tale situazione di sfiducia negli antiischemizzanti cerebrali e nei farmaci per il trattamento della senescenza attualmente in uso, particolarmente per quelli appartenenti alla classe dei «vasodilatatori», è stata molto recentemente puntualizzata anche in SCRIPT No. 422, 19 settembre, p. 4, ove si afferma che per questi farmaci non ci si dovrebbe riferire alla vasodilatazione e ad altre proprietà emodinamiche, in quanto la senescenza cerebrale non è una condizione vascolare. Pertanto non si può asserire che i vasodilatatori siano attivi nei riguardi della senescenza cerebrale, ciò che implica che la prevenzione della senescenza cerebrale non potrà più costituire un conclamato effetto terapeutico per tali farmaci.

Dallo stato della tecnica precedentemente tracciato risulta evidente la necessità diffusamente sentita di poter disporre di nuovi agenti terapeutici per il trattamento degli stati patologici sopramenzionati, in particolare della senescenza cerebrale o delle demenze senili. Particolarmente si sente la necessità di poter disporre di agenti terapeutici in grado di agire per via metabolica sulle strutture cerebrali e neurali implicate negli stati patologici sopradescritti.

In accordo alla presente invenzione, la composizione farmaceutica somministrabile per via orale o parenterale per il trattamento nel rallentato metabolismo cerebrale, dell'involuzione psicomotoria senile e pre-senile, degli stati depressivi, delle demenze senili e pre-senili, del diminuito flusso cerebrale, delle sequele dell'ictus cerebrale, delle ischemie cerebrali e dell'alterato metabolismo cerebrale primitivo, è caratterizzata dal comprendere:

(a) una quantità terapeuticamente efficace di una acil-carnitina di formula (I)



o di un suo sale, estere o ammido farmaceuticamente accettabile, in cui R è un radicale acilico scelto nel gruppo costituito da acetile, propionile, butirile, idrossibutirile e acetoacetile, e
(b) un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Il fatto che tali composti quando somministrati per via orale o parenterale siano attivi agenti terapeutici nel trattamento degli stati patologici sopraindicati, è tuttavia sorprendente sulla base dei risultati di precedenti studi sulle interazioni fra acil-carnitine (in particolare l'acetyl-carnitina) e il sistema nervoso.

La somministrazione di acetyl-carnitina ad animali per studiarne gli effetti sul sistema nervoso, è già stata da tempo sperimentata da precedenti Autori i quali sono tuttavia giunti a delle conclusioni tali da scoraggiare qualsiasi indagine sulla sua utilizzazione nella cura degli stati patologici sopraindicati e che rendono particolarmente sorprendenti gli effetti terapeuticamente vantaggiosi ottenuti dalla Richiedente.

Fra i più autorevoli, Irving B. Fritz in «Carnitine and its role in fatty acid metabolism» tratto da «Advances in Lipid Research» I, 285-334 (1963) Academic Press, descrive gli effetti della somministrazione per iniezione nella cisterna magna di ratti sotto leggera anestesia. Si rilevano, da 3 a 5 minuti dall'iniezione, marcata ipereccitabilità e contrazioni cloniche, mentre uno stato di «twisting-jumping» permane per 5-8 minuti. Successivamente gli animali cadono in uno stato di depressione mostrando scarsa o nessuna attività spontanea. Se pungolati, esibiscono eccessi di ipereccitabilità, per ricadere quindi nello stato di depressione.

Risultati analoghi vengono osservati da Fritz in gatti cui erano state inserite delle cannule nei ventricoli laterali del cervello. La somministrazione endocerebroventricolare di acetyl-carnitina provoca dilatazione delle pupille e attività motoria marcatamente aumentata.

In contrasto, nessuno di tali effetti venne rilevato quando l'acetyl carnitina venne iniettata per via endovenosa.

Ciò fa concludere a Fritz che «si deve sottolineare che gli effetti della acetyl-carnitina sulla funzione neurale non vennero rilevati a meno che la sostanza non venisse iniettata direttamente nel cervello. La somministrazione sistemica non aveva alcun effetto, probabilmente perché il composto non può attraversare la barriera emato-encefalica per accedere alle strutture neurali superiori».

Un ulteriore fattore di sorpresa nell'utilizzazione delle acil-carnitine (e, in particolare, dell'acetyl-carnitina) negli stati patologici sopraindicati è dato dalle precedentemente conosciute relazioni di queste sostanze essenzialmente con il metabolismo lipidico mentre è ben noto che il metabolismo del cervello è prevalentemente di tipo glucidico.

È opportuno somministrare per via orale o parenterale circa 2-20 mg/kg di peso corporeo/giorno di acil-carnitina di formula generale (I) o di un suo sale, estere o ammido farmaceuticamente accettabile, sebbene dosi minori o maggiori di quelle indicate potranno venir somministrate in base al discernimento del medico curante in base all'età, peso, condizioni generali e quadro patologico del paziente trattato.

Una opportuna forma di dosaggio unitario per le composizioni dell'invenzione comprende da circa 25 a circa 1000 mg di acil-carnitina di formula (I) o di un suo sale, estere o ammido farmaceuticamente accettabile.

In pratica, la acil-carnitina (sotto forma di miscela racemica oppure nelle forme stereoisomere separate) viene somministrata oralmente o parenteralmente, in qualsiasi delle usuali forme farmaceutiche che vengono preparate mediante procedure convenzionali, ben note agli esperti di queste tecniche. Queste forme comprendono forme di dosaggio unitario orale, sia solide che liquide, come ad esempio pastiglie, capsule, soluzioni, sciroppi e simili, e forme iniettabili quali ad esempio soluzioni sterili per ampole e fiale. Di seguito vengono forniti alcuni esempi non limitativi di composizione atte alla somministrazione orale e parenterale.

Esempio 1

Soluzione oppure soluzione acquosa sterile contenente acetyl-carnitina (sotto forma di miscela o di forma stereoisome-

ra) o suoi derivati in concentrazioni da 50 mg a 500 mg per ml.

a) L'eccipiente per ampole/fiale iniettabili viene preparato in accordo alla seguente composizione non limitativa:

sodio carbossimetil cellulosa	10 mg/ml
(a bassa viscosità)	
polisorbato 80	4 mg/ml
propilparaben	0,4 mg/ml
acqua per iniezioni sufficiente per ampole/fiale da 1 ml, 2 ml, 5 ml e 10 ml.	

b) L'eccipiente per flaconi per la fleboclisi contenenti 50 ml, 100 ml, 250 ml, 500 ml e 1000 ml, viene preparato in accordo alla seguente composizione non limitativa:

NaCl	8,6 g/lit
KCl	0,3 g/lit
CaCl ₂	0,33 g/lit
acqua per iniezioni sufficiente per formare 1 litro.	

c) L'eccipiente per bottiglie per l'uso orale, contenenti da 5 ml a 100 ml viene preparato in accordo alla seguente composizione non limitativa:

mannitolo	11 mg/ml
sorbitolo	600 mg/ml
sodio benzoato	3 mg/ml
estratto di arancia	200 mg/ml
vitamina B ₁₂	3 mcg/ml
acqua pura a sufficienza.	

Esempio 2

Pastiglie contenenti da 25 mg a 500 mg di acetyl-carnitina (sotto forma di miscela racemica oppure sotto forma di stereoisomeri separati) oppure degli altri acil-derivati. L'eccipiente viene preparato in accordo alla seguente composizione non limitativa:

amido	45%
avicel	45%
talco	10%

Esempio 3

Capsule contenenti da 25 mg a 500 mg di acetyl-carnitina (sotto forma di miscela racemica oppure di stereoisomeri separati) oppure di altri acil-derivati, senza eccipienti in senso non limitativo.

PROVE CLINICHE

I pazienti sono stati sottoposti prima del trattamento terapeutico secondo l'invenzione a rilevazioni psicometriche tendenti a documentare il livello di deterioramento mentale e a registrazione dell'onda d'aspettativa (CNV, Contingent Negative Variation), potenziale lento cerebrale strettamente connesso al livello di vigilanza, attenzione, concentrazione ed alla capacità di attività motorie.

Per tutti i casi si è anche effettuata la tomografia assiale computerizzata (T.A.C.), ai fini di una conferma diagnostica.

I pazienti sono stati trattati ambulatoriamente per un mese con 750 mg/die (3 capsule da 250 mg ciascuna) di acetyl-carnitina. Durante il trattamento è stata sospesa ogni altra terapia.

I rilevamenti psicometrico ed elettrofisiologico di controllo sono stati ripetuti al termine del periodo di trattamento con acetyl-carnitina.

Vengono di seguito dettagliatamente riportati i risultati ottenuti su un gruppo di quattro pazienti, di età variante fra 58 e 67 anni.

In tutti i pazienti studiati c'è stato un miglioramento dell'«insight». In 3 pazienti su 4 si è rilevato un miglioramento della cenestesi. In due pazienti una diminuzione della labilità emotiva.

In tutti i pazienti si è osservata una minore difficoltà nel mantenere l'attenzione.

Dal punto di vista dell'autosufficienza, due pazienti hanno presentato dei miglioramenti, particolarmente nella nutrizione e cura della persona.

Nelle attività strumentali quotidiane tre pazienti sono migliorati, particolarmente nell'uso del telefono, nelle faccende domestiche e nell'uso dei mezzi di trasporto e dei medicinali.

Per quanto concerne lo stato mentale due pazienti sono risultati migliorati per la memoria recente e uno nell'orientamento spaziale.

Nel test associazione simbolo-numero tutti i pazienti hanno fornito prove di miglior livello.

In tutti i pazienti è stato possibile osservare propensione ad una maggiore attività motoria.

I risultati dei test sono illustrati in Tabella.

Per ciascun paziente, i valori della colonna di sinistra si riferiscono a prima del trattamento, quelli di destra a dopo il trattamento.

Per rendere quanto più obbiettiva possibile la valutazione dei risultati dei test cui il paziente è stato sottoposto, sono state scelte delle attività o prove nelle quali le «sensazioni» soggettive del paziente giocassero un ruolo il più circoscritto possibile.

Per la valutazione delle condizioni dei pazienti, prima e dopo il trattamento, sono state usate delle «scale di punteggio»

largamente adottate in psichiatria. Il punteggio minimo corrisponde ad un comportamento normale, mentre il punteggio massimo illustra una totale mancanza di controllo da parte del paziente sull'attività svolta, i punteggi intermedi corrispondendo ovviamente a gradi di controllo varianti fra normalità e totale anormalità nei confronti dell'attività svolta.

Ad esempio, per quanto riguarda la toilette personale, la «scala di punteggio» è stata così fissata:

- 1 Provvede completamente alla propria toilette; non incontinente.
- 2 Ha bisogno di aiuto per la propria igiene, o ha incidenti rari (massimo 1 x settimana) da sveglia.
- 3 Si sporca o bagna durante il sonno più di una volta alla settimana.
- 4 Si sporca o bagna da sveglia più di una volta alla settimana.
- 5 Nessun controllo degli sfinteri.

Per quanto concerne le attività strumentali giornaliere è stata usata la scala di valutazione proposta da M. Powell et al. (The Gerontologist, 1969, 9, 179-186).

Per l'autosufficienza è stata usata la scala di valutazione proposta da Lowenthal, «Lives in distress» (1964) New York, Basic Books.

Per lo stato mentale, è stata usata la scala di valutazione descritta da J. Birren in «Human Aging - A biological and Behavioral Study» 1971.

TABELLA

	Paziente 1 (58 anni)		Paziente 2 (62 anni)		Paziente 3 (67 anni)		Paziente 4 (65 anni)	
<i>Autosufficienza</i>								
Toilette	1	1	3	3	1	1	1	1
Nutrizione	1	1	3	2	1	1	1	1
Abbigliamento	1	1	4	3	3	3	1	1
Cura della persona	1	1	3	3	3	3	1	1
Deambulazione	2	2	3	3	3	2	1	1
Bagno	1	1	3	3	1	1	1	1
<i>Attività Strumentali Quotidiane</i>								
Uso del telefono	2	1	3	3	1	1	1	1
Acquisti	2	2	4	4	3	3	2	2
Preparazione del cibo	1	1	4	4	2	2	2	2
Faccende domestiche	1	1	3	2	2	2	1	1
Bucato	1	1	2	2	3	3	1	1
Mezzi di trasporto	1	1	4	3	3	3	1	1
Uso medicinali	3	1	3	3	3	3	3	2
Uso del denaro	2	2	3	3	3	3	2	2
<i>Stato Mentale</i>								
Ritenzione	No	No	No	No	No	Si	No	No
Memoria remota	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Orientamento temporale	3	3	1	1	3	3	1	1
» spaziale	3	3	1	2	3	3	1	1
Memoria Recente	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	Si
Proverbi	No	No	No	No	Si	Si	No	No
<i>Memoria di cifre</i>								
Memoria di cifre in avanti	5	5	3	4	6	6	2	2
» » » all'indietro	2	2	0	0	4	4	0	0

TABELLA (continuazione)

	Paziente 1 (58 anni)		Paziente 2 (62 anni)		Paziente 3 (67 anni)		Paziente 4 (65 anni)	
<i>Associazione simbolo-numero</i>	migliorato		migliorato		migliorato		migliorato	
Emozionabilità di tipo infantile	3	3	1	1	6	6	2	2
Comportamento brusco	2	0	1	1	4	4	1	1
Scarsa risposta emotiva	5	5	5	5	5	5	5	5
Mancanza di insight	3	2	6	5	2	1	5	3
<i>Senso di benessere</i>								
Euforia								
Risa eccessive	1	2	0	1	0	1	0	0
<i>Comportamento rilevante</i>								
» <i>irrilevante</i>								
Incoerenza	1	1	5	5	2	2	4	4
Egoismo	0	0	0	0	6	6	6	5
Difficoltà di assimilaz. di nuove esperienze	2	2	6	6	4	3	5	5
<i>Labilità emotiva</i>								
<i>Modificazioni dell'umore</i>								
Forti spostamenti del tono dell'umore	1	0	0	0	3	3	3	2
	35							
<i>Incontinenza emotiva occasionale</i>								
Legata allo stimolo	2	1	0	0	0	0	0	0
Si lamenta di debolezza								
» » sentir fatica								
» » non farcela proprio	1	0	6	6	4	2	4	3
Stati di confusione	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Ritardo di risposte importanti	2	2	5	5	1	1	6	6
Perseverazione di idee	1	1	2	2	4	4	4	3
Deterioramento della memoria recente	6	5	6	6	4	4	6	5
Deterioramento della memoria remota	0	0	0	0	1	1	6	4
Sostituzione occasionale di fantasia ai ricordi o di realtà che non è vera per la situazione specifica								
Sostituzioni frequenti								
Confabulazione marcata	1	1	1	1	2	2	0	0
Occasionalmente fa riferimenti al passato								
Frequentemente fa riferimenti al passato								
Completamente assorbito dal passato	2	0	4	4	3	3	1	1
Irrequieto								
Attività incessante								
Attività motoria	1	0	4	3	4	3	5	3
Occasionalmente irritabile								
Frequentemente irritabile								
Sempre irritabile	2	1	4	4	6	6	1	2
Difficoltà di mantenere l'attenzione	4	3	6	4	2	1	5	4
Difficoltà di continuare in un compito o attività	2	2	6	5	1	1	4	4
Fuga di idee	0	0	4	3	1	1	2	2

La registrazione della CNV (Contingent Negative Variation) è stata effettuata utilizzando le modifiche descritte da G. Walter in Arch. Psychiat. N. 206, 309-322, (1964). Come noto, la situazione sperimentale tipica in cui si evoca la formazione della CNV è rappresentata dall'invio di uno stimolo luminoso avvertente sotto forma di flash (S_1) e successivamente di uno stimolo sonoro imperativo (S_2) che induce il soggetto ad eseguire una risposta motoria (premere un pulsante quanto più velocemente possibile).

È inoltre noto che la CNV risulta essere influenzata dalla aspettativa, dall'attenzione e dalla motivazione e che la CNV è più modificata nei suoi parametri (area, picco massimo, ecc.) dalla capacità memorizzante del soggetto e dalla sua personalità piuttosto che dalla sua età cronologica.

Quattro pazienti affetti da demenza presenile sono stati sottoposti a registrazione CNV prima e dopo il trattamento con 750 mg/die per os di acetil-carnitina somministrata per un mese.

I soggetti venivano invitati a premere il pulsante ogni volta che avessero udito in cuffia un suono acuto (7000 Hz) e a non premerlo se avessero udito un suono grave (200 Hz).

Nei quattro pazienti è stato possibile osservare, nelle registrazioni effettuate dopo il trattamento farmacologico con acetil-carnitina, un miglioramento del tempo di reazione (i soggetti interrompevano più frequentemente S_2) e una riduzione degli errori nella esecuzione della risposta motoria.

La figura illustra la registrazione della CNV per uno dei pazienti trattati. Nella figura, il tracciato A è la registrazione della CNV prima del trattamento con acetil-carnitina; il tracciato B è la registrazione della CNV dopo il trattamento.

Risulta evidente dalla figura un notevole incremento del picco massimo dell'onda, evento che può essere considerato un indice attendibile dell'aumento dell'area globale della CNV.

Sebbene non ci si voglia, nè sia necessario, vincolare ad alcuna interpretazione teorica dei meccanismi biochimici che sono alla base dell'attività delle acil-carnitine di formula (I) nella terapia degli stati patologici sopraindicati, si può tuttavia postulare che nei fenomeni ischemici cerebrali, analogamente a quanto si verifica nelle ischemie cardiache, vi sia nei tessuti ischemizzati un accumulo di acil-CoA e conseguente blocco delle adenino-nucleotide translocasi, NADH-NAD deidrogenasi e acetil-carnitina transferasi.

La somministrazione di una delle acil-carnitine dell'invenzione provocherebbe la riattivazione dei sistemi enzimatici sopraindicati, inducendo una condizione di reversibilità nei fenomeni patologici avvenuti nei territori ischemizzati, e di fatto facendo regredire tali fenomeni fino al ripristino delle condizioni di norma.

Si deve tuttavia notare che tale innovativa interpretazione, è ancora più sorprendente se si osserva, come già menzionato, che non era affatto prevedibile che le acil-carnitine di formula (I) fossero in grado di attraversare la barriera emato-encefalica per poi svolgere nelle strutture neurali le funzioni sopraindicate.

