

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 933 408**

51 Int. Cl.:

A61K 31/20	(2006.01)
A61K 31/70	(2006.01)
A23L 33/12	(2006.01)
A61P 25/08	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2013 PCT/GB2013/051561**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13186570**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2013 E 13730925 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2022 EP 2861226**

54 Título: **Producto nutricional que comprende ácido decanoico y ácido octanoico**

30 Prioridad:

15.06.2012 GB 201210699
21.09.2012 US 201261704277 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2023

73 Titular/es:

VITAFLO INTERNATIONAL LTD. (50.0%)
South Harrington Building Suite 1.11 182 Sefton
Street Brunswick Business Park
Liverpool L3 4BQ, GB y
UCL BUSINESS PLC. (50.0%)

72 Inventor/es:

O'DONNELL, MAURA;
LAMBERT, BRIDGET;
WALLIS, PATRICIA;
RUTHERFORD, PATRICIA;
HEALES, SIMON;
HUGHES, SEAN-DAVID;
CROSS, HELEN y
EATON, SIMON

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 933 408 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

Producto nutricional que comprende ácido decanoico y ácido octanoico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere de manera general al campo de las terapias dietéticas para el tratamiento de los trastornos asociados a disfunciones mitocondriales, incluyendo la epilepsia.

10 Antecedentes de la invención

15 La epilepsia cubre un amplio abanico de trastornos neurológicos que se caracterizan por crisis convulsivas. Las crisis convulsivas resultan de la actividad neuronal anormal y se manifiestan de varias maneras, entre ellas las convulsiones y la pérdida de la conciencia. En muchos casos, la epilepsia puede controlarse mediante la utilización de medicación anticonvulsiva. Sin embargo, para una parte de los pacientes con epilepsia, el tratamiento con fármacos convencionales puede presentar un efecto mínimo sobre la actividad convulsiva. Aunque la cirugía es una opción para el tratamiento de los pacientes que sufren ciertas crisis convulsivas, en muchas personas se consigue el control de manera menos invasiva con la dieta cetogénica.

20 Las dietas cetogénicas presentan un contenido elevado en grasas y bajo en carbohidratos con suficientes proteínas para el crecimiento y la reparación; los niveles de vitaminas y minerales habitualmente son inadecuados y resulta necesario proporcionarlos en forma de complementos. Las dietas cetogénicas funcionan forzando a que el cuerpo metabolice las grasas en lugar de los carbohidratos como su fuente de energía. Bajo condiciones de bajo contenido de carbohidratos en la dieta, las grasas son degradadas en ácidos grasos y cuerpos cetónicos en el hígado, y estos compuestos son utilizados en rutas metabólicas adicionales para generar adenosín-trifosfato (ATP) como fuente de energía química.

30 Los estudios han demostrado un claro beneficio de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia intratable en niños y adultos. Los ensayos a corto plazo han demostrado que aproximadamente la mitad de los participantes en el estudio presentaba una reducción de por lo menos 50 % en las crisis convulsivas tras 6 meses, y aproximadamente un tercio llegaba a una reducción de por lo menos 90 %. En ciertos casos, la dieta cetogénica resulta suficientemente eficaz para producir una reducción de los niveles de medicación antiepiléptica prescrita, además de para mejorar la calidad de vida.

35 Las dietas cetogénicas deben controlarse estrictamente para garantizar una prevención eficaz de las crisis convulsivas, manteniendo simultáneamente un valor nutricional adecuado. Las dietas se desarrollan y optimizan caso por caso bajo supervisión médica y todos los alimentos deben medirse y prepararse cuidadosamente. Apartarse de la dieta puede resultar en que el paciente experimente crisis convulsivas renovadas en un periodo corto de tiempo.

40 Aunque resultan claramente eficaces, las dietas cetogénicas son difíciles de gestionar tanto en niños como en adultos. Los enfoques actuales a la dieta cetogénica pueden ser muy restrictivos y esto puede conducir a un cumplimiento deficiente, en particular en adultos. Además, este tipo de dietas puede resultar en varios efectos secundarios (entre ellos, problemas en el sistema digestivo, niveles séricos incrementados de lípidos, somnolencia, retardo del crecimiento y mayor riesgo de fracturas) y resultan totalmente inadecuadas para determinados pacientes. Por lo tanto, la identificación del componente o componentes activos de la dieta cetogénica responsables de suprimir la actividad convulsiva presenta la capacidad de simplificar drásticamente el tratamiento y mejorar la calidad de vida en un número significativo de pacientes con epilepsia.

50 No se conoce cómo funciona la dieta. Se produce un cambio metabólico en el cuerpo que afecta a la química del cerebro. Una teoría atribuye el efecto anticonvulsivo de la dieta a las cetonas que produce la dieta cetogénica. Las cetonas son los productos de la degradación de las grasas. El cuerpo normalmente quema la glucosa para obtener energía. El cuerpo puede utilizar estas cetonas como fuente de energía en lugar de la glucosa.

55 Aunque la base bioquímica de la eficacia de la dieta cetogénica no está clara, varios estudios han destacado una relación con las alteraciones de la función mitocondrial y el incremento de la biogénesis mitocondrial [Bough, K.J. et al. Ann. Neurol. 60, 223-235 (2006)].

60 Las mitocondrias son orgánulos presentes en prácticamente todas las células del cuerpo. Desempeñan un papel crucial en varios procesos celulares, principalmente en el metabolismo energético. La provisión de energía se consigue mediante el funcionamiento integrado de la cadena de transporte electrónico (CTE), que recibe equivalentes reductores desde rutas metabólicas clave, tales como el ciclo de ácidos tricarbóxicos (CAT) y la β -oxidación de ácidos grasos.

65 Puede aparecer el compromiso de la función mitocondrial a través de mutaciones hereditarias o adquiridas tanto en ADN nuclear como mitocondrial, y también puede adquirirse como consecuencia de la exposición a factores medioambientales. La disfunción mitocondrial está asociada a un amplio abanico de condiciones clínicas, que

generalmente afectan a órganos con elevadas demandas energéticas, tales como el músculo, hígado, riñón y cerebro. La escasez de energía en el cerebro en forma de ATP conduce a alteraciones neurológicas, que pueden incluir crisis convulsivas. En efecto, la disfunción mitocondrial se ha asociado a determinadas epilepsias hereditarias y adquiridas, aunque también se ha asociado a varios otros estados patológicos, incluyendo la diabetes, demencias, entre ellas la enfermedad de Alzheimer, y la enfermedad de Parkinson.

Por lo tanto, existen múltiples vínculos directos entre los efectos de la dieta cetogénica, una función mitocondrial y una biogénesis incrementadas, y el alivio de las crisis epilépticas. Debido a que la implementación de la dieta cetogénica plantea varios retos, resultan claramente deseables los productos con diana en los mismos mecanismos biológicos.

[Chang, P. et al. Dis. Model. Mech. 5, 115-124 (2012)] describe dos compuestos (los ácidos nonanoico y 4-metiloctanoico) que muestran una potencia mejorada aproximadamente en un factor de tres respecto al ácido valproico, para la protección en el modelo in vitro de rata de crisis aguda.

[Wlaz, P. et al. Neuropharmacology 62, 1882-1889 (2012)] evalúa los efectos anticonvulsivos agudos de ácido caprílico (ácido octanoico), el constituyente principal de la dieta cetogénica de triglicéridos de cadena intermedia, en pruebas de convulsión utilizadas habitualmente en el cribado para potenciales fármacos antiepilépticos en ratones.

[Alonso, L. et al. J. Dairy Sci. 82, 878-84 (1999)] han estudiado la composición de ácidos grasos de la grasa láctea caprina mediante la utilización de cromatografía de gases en columna capilar. Se obtuvo leche de cinco ganaderías de cabras pertenecientes a diferentes criaderos en la región de Murcia y se recogió mensualmente (entre noviembre y mayo). Los resultados muestran diferencias significativas entre ganaderías, principalmente en los ácidos grasos de cadena larga (C16:0, C18:0 y C18:2).

El documento nº JP 2012 097038 da a conocer un inhibidor del autoinductor-2, que comprende como ingrediente activo por lo menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido decanoico, ácido dodecanoico y sales de los mismos.

El documento nº US 2010/204498 A1 da a conocer un agente farmacéutico altamente seguro y con una actividad similar al factor neurotrófico, que contiene, como ingrediente activo, cualquier compuesto incluido en los ácidos grasos, cada uno de los cuales presenta 8 átomos de carbono (C8) o presenta 10 átomos de carbono (C10) a 12 átomos de carbono (C12), o ésteres de ácido graso de los mismos, o sales o profármacos de los mismos.

El documento nº WO 2012/069790 A1 da a conocer un compuesto que presenta la fórmula (I) R1-COOH, en la que R1 es un grupo alquilo o alqueno con un esqueleto C7-11, o una sal, amida o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una condición biomédica seleccionada de entre trastornos de tipo convulsivo, trastornos bipolares, manía, depresión, migraña, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, infección por VIH latente, enfermedad de Alzheimer, corea, esquizofrenia, isquemia, cáncer y pérdida de sangre fatal.

[Sills, M. et al. Arch. Dis.Child. 61, 1173-1177 (1986)] dan a conocer que en niños en una dieta de triglicéridos de cadena media (TCM) rica en ácidos octanoico y decanoico, se elevaron las concentraciones séricas de estos ácidos, así como de β -hidroxibutirato y acetoacetato al introducir la dieta, mientras que en una dieta completa mostraron una variación diurna pronunciada y bajas concentraciones durante la mañana. No se encontró ninguna correlación entre las concentraciones de los ácidos octanoico y decanoico y el control de las crisis convulsivas.

El documento nº US 2007/135376 da a conocer métodos de reducción del daño oxidativo mitocondrial y una mayor eficiencia mitocondrial en el animal por la administración de triglicéridos de cadena media o profármaco de triglicéridos de cadena media en el animal.

El documento nº WO 2011/040342 da a conocer un inhibidor de la reducción de grasa visceral para pacientes de enfermedad de Parkinson, que contiene grasas y aceites obtenidos mediante transesterificación de un triglicérido de ácido graso de cadena media que contiene un ácido graso saturado con 8 o 10 átomos de carbono como ácido graso constituyente y aceite vegetal.

El documento nº EP2351491 A1 da a conocer una dieta líquida concentrada que presenta una cantidad total de un ácido graso de cadena media con 8 átomos de carbono y un ácido graso de cadena media con 10 átomos de carbono incluido como ácidos grasos constitutivos de un triglicérido, de 2,5 a 8,0 g por cada 100 kcal de la energía de la dieta líquida concentrada, en la que la dieta líquida concentrada presenta en la masa total de ácido graso de cadena media con 8 átomos de carbono y ácido graso de cadena media con 10 átomos de carbono, una fracción del ácido graso de cadena media con 10 átomos de carbono no inferior a 60 % en masa, y una fracción del ácido graso de cadena media con 8 átomos de carbono no superior a 40 % en masa.

Sumario de la invención

La dieta cetogénica presenta varios efectos metabólicos característicos, incluyendo una formación incrementada de

cuerpos cetónicos y niveles plasmáticos incrementados de ácidos grasos de cadena media. No se conoce ninguna correlación entre los niveles de cuerpos cetónicos y el control de las crisis convulsivas, y se ha realizado relativamente poca investigación sobre los efectos de las concentraciones de ácidos grasos incrementadas.

5 Los presentes inventores han determinado que el ácido decanoico, un ácido graso de cadena media cuya concentración en plasma se incrementa como consecuencia de la dieta cetogénica, de la que los TCM son una parte, presenta un efecto directo sobre la función mitocondrial y la disponibilidad en las células in vitro.

10 De esta manera, el ácido decanoico puede resultar beneficioso para el tratamiento de la epilepsia, particularmente en pacientes que actualmente requieren una dieta cetogénica: enfermedades asociadas a una disfunción mitocondrial hereditaria y pacientes con trastornos mitocondriales adquiridos, incluyendo pacientes con diabetes, enfermedad de Parkinson o demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

Declaraciones de la invención

15 Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una composición adecuada para el consumo humano, que comprende los ácidos decanoico y octanoico en una relación 2:1 p/p, en la que el ácido decanoico constituye más de 50 % del peso total de contenido de ácidos grasos, y opcionalmente se encuentra sustancialmente libre de cualquier otro ácido graso saturado, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad asociada a la disfunción mitocondrial, en la que la enfermedad es epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson o demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

20 En otras realizaciones, la relación de ácido decanoico a ácido octanoico es de por lo menos 3:1 p/p, de por lo menos 4:1 p/p, de por lo menos 5:1 p/p, de por lo menos 6:1 p/p, de por lo menos 9:1 p/p, de por lo menos 10:1 p/p, de por lo menos 15:1 p/p, de por lo menos 20:1 p/p, de por lo menos 30:1 p/p, de por lo menos 40:1 p/p, de por lo menos 50:1 p/p, de por lo menos 60:1 p/p, de por lo menos 70:1 p/p, de por lo menos 80:1 p/p, de por lo menos 85:1 p/p, de por lo menos 90:1 p/p, de por lo menos 95:1 p/p, de por lo menos 98:1 p/p o de por lo menos 99:1 p/p,

25 En una realización, el ácido decanoico constituye más de 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 % o 59 % del peso total de contenido de ácidos grasos, por lo menos 60 % del peso total del contenido de ácidos grasos, por lo menos 65 % del contenido total de ácidos grasos, por lo menos 70 % del peso total del contenido de ácidos grasos, por lo menos 80 % del peso total del contenido de ácidos grasos, por lo menos 90 % del peso total del contenido de ácidos grasos, o es por lo menos 99 % del peso total del contenido de ácidos grasos.

30 De esta manera, la presente invención comprende, además, una composición que se encuentra libre, o sustancialmente libre, de ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados.

35 En una realización de la composición de la invención, proporciona entre 2520 y 3780 kJ por cada 100 g de masa seca. En otra realización de la composición de la invención, proporciona entre 2520 y 3180 kJ por cada 100 g de masa seca.

40 En una realización de las composiciones de la invención, la relación en peso de las cantidades de lípido a la suma de cantidades de proteínas y carbohidratos es de 1,0 a 1, de 2,0 a 1, de 5,0 a 1 o, por ejemplo, de entre 2,0 y 5,0 a 1, o de entre 2,4 y 4,0 a 1, o de entre 2,6 y 3,8 a 1.

45 En una realización de las composiciones de la invención, la composición se encuentra en la forma de un alimento humano.

50 En una realización de las composiciones de la invención, la composición se encuentra en una forma para la administración de una dosis de por lo menos aproximadamente 5 g/l a 150 g/l de ácido decanoico al día. En realizaciones alternativas, la dosis es de aproximadamente 5 g/l, 10 g/l, 15 g/l, 20 g/l, 30 g/l, 40 g/l, 50 g/l, 60 g/l, 70 g/l, 80 g/l, 90 g/l, 100 g/l, 110 g/l, 120 g/l, 130 g/l, 140 g/l, 150 g/l, 175 g/l, 200 g/l, 225 g/l, 250 g/l o 500 g/l de ácido decanoico al día.

55 En una realización de las composiciones de la invención, la composición se encuentra en la forma de un producto nutricional completo.

En una realización de las composiciones de la invención, la composición se encuentra en forma de unos polvos.

60 En una realización de las composiciones de la invención, la composición se encuentra en una forma secada por pulverización.

En una realización de las composiciones de la invención, la composición se encuentra en una forma adecuada para un alimento o bebida fortificante.

65 En una realización de las composiciones de la invención, la composición se encuentra en la forma de un producto alimentario.

En una realización de las composiciones de la invención, la composición se encuentra en la forma de una emulsión de aceite en agua.

5 Las composiciones según la presente invención pueden encontrarse en la forma de un aceite, mayonesa, margarina, untable bajo en grasa, un producto lácteo, incluyendo yogures, un untable de queso, queso procesado, un postre lácteo, una leche saborizada, nata, un producto lácteo fermentado, queso, mantequilla, un producto de leche condensada, una mezcla de helado, un producto de soja, huevo líquido pasteurizado, un producto de panadería, un producto de confitería, una barra de confitería, una chocolatina, una barra rica en grasas, emulsión líquida, polvos secos de pulverización, polvos liofilizados, postre UHT, postre pasteurizado, gel, gelatina, yogur o un alimento con un relleno a base de grasas o que contiene agua.

10 Según un segundo aspecto de la presente invención se proporciona ácido decanoico administrado en la forma de una composición según el primer aspecto de la invención para la utilización en el tratamiento de una enfermedad asociada a la disfunción mitocondrial. A fin de disipar dudas, los presentes inventores incluyen cualquiera de las composiciones de la presente invención, incluyendo un complemento nutricional o un producto nutricional completo.

15 Según la presente invención, la enfermedad asociada a la disfunción mitocondrial es la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, o demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

20 De esta manera, los presentes inventores proporcionan, además, ácido decanoico para la utilización en el tratamiento según la presente invención, en el que el tratamiento de la epilepsia incluye el control de las crisis convulsivas.

25 La utilización de la presente invención proporciona un método para afectar al contenido celular de las mitocondrias, que comprende administrar ácido decanoico en la célula.

La utilización de la presente invención proporciona un método para afectar a la función celular de las mitocondrias, que comprende administrar ácido decanoico en la célula.

30 La utilización de la presente invención proporciona un método para afectar a la disponibilidad celular de las mitocondrias, que comprende administrar ácido decanoico en la célula.

35 La utilización de la presente invención proporciona un método para modular el suministro de energía celular, que comprende administrar ácido decanoico en la célula.

La enfermedad asociada a la disfunción mitocondrial es la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, y demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer-.

40 En una realización, el tratamiento de la epilepsia incluye el control de las crisis convulsivas.

Según un segundo aspecto de la presente invención se proporciona ácido decanoico para la utilización según el primer aspecto de la invención, en el que el ácido decanoico se administra en la forma de una composición según el primer aspecto de la invención.

45 Puede administrarse una dosis diaria de ácido decanoico de por lo menos aproximadamente 5 g/l a 250 g/l o de por lo menos aproximadamente 5 g/l a 500 g/l de ácido decanoico.

Por lo tanto, en términos generales la presente invención puede resumirse mediante las reivindicaciones.

50 El ácido decanoico también se conoce como ácido cáprico y es un ácido graso saturado de fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$. En la presente memoria también se denomina "C10".

Descripción detallada

55 Al elucidar el mecanismo asociado a los beneficios de las dietas cetogénicas, los presentes inventores han superado algunos de los problemas asociados a las composiciones anteriores mediante la provisión de un producto altamente eficaz que puede formularse para incrementar su palatabilidad y proporcionar un nivel específico de C10. Además, permite tratar enfermedades mediante la utilización de C10 fuera de los límites estrictos de la dieta cetogénica clásica.

60 Brevemente, la versión clásica de la dieta cetogénica utiliza relaciones para determinar y describir el contenido de grasas. De esta manera, la relación cetogénica representa la relación entre los gramos de grasas y los gramos agrupados de proteínas y carbohidratos. En una relación de 4:1 hay cuatro veces tantos gramos de grasas por cada 1 gramo de proteínas y carbohidratos agrupados. La relación tradicionalmente está destinada a regular el grado de cetosis, en donde las relaciones altas en teoría estimulan una mayor cetosis. La versión TCM de la dieta cetogénica utiliza el porcentaje energía obtenido de grasas para determinar y describir el contenido de grasas. Las otras dos versiones de la dieta cetogénica son la denominada dieta Atkins modificada y la dieta de bajo índice glucémico (IG),

que animan a ingerir una gran cantidad de grasas. En estas dos últimas dietas, ni la relación ni el porcentaje de grasas se calcula formalmente, aunque habitualmente la relación cetogénica es de aproximadamente 1:1. En la totalidad de las 4 versiones de la dieta cetogénica, el porcentaje de energía total procedente de grasas es de entre 50 % y 92 %, aunque habitualmente es de entre 70 % y 90 %. En cualquier caso, sea cual sea la forma de la dieta que se siga, resulta necesario ingerir una gran cantidad de grasas para conseguir eficacia, y esto puede impactar gravemente sobre el grado de cumplimiento del paciente. Sin embargo, a la luz de la enseñanza de la presente invención podría resultar posible llegar a un beneficio clínico con una dieta que se encuentre fuera de dichas relaciones habituales, con la condición de que el contenido de grasas contenga niveles adecuados de ácido decanoico según la presente invención.

En el caso de que la invención se administre como parte de una dieta cetogénica, la relación o contenido de grasas totales puede modificarse durante la terapia para conseguir metas nutricionales y para optimizar un beneficio clínico. La relación puede ser de 1,0:1, 1,5:1, 2,0:1, 2,5:1, 3,0:1, 3,5:1, 4,0:1, 4,5:1 o 5,0:1.

En una realización, la relación es de entre 2,25:1 y 3,9:1. En otra realización, la relación es de entre 2,26 y 3,8:1 o de entre 2,7 y 3,4:1. En realizaciones adicionales, la relación es de 3,21:1, 3,23:1, 3,24:1, 3,25:1, 3,26:1, 3,27:1, 3,28:1 o 3,29:1.

Debe tenerse en cuenta que dos individuos diferentes de la misma edad y peso pueden experimentar un grado de beneficio diferente con la misma relación o cantidad de grasa. De esta manera, un médico clínico podría desear la alteración de la relación para conseguir un beneficio clínico óptimo. De esta manera, el ajuste fino de la relación o del contenido de grasas totales y su modificación al inicio y al final del tratamiento, y durante el mismo, p. ej., para incrementar el cumplimiento, se encuentra comprendido dentro del alcance de la invención.

El ácido decanoico se encuentra naturalmente en, p. ej., el aceite de coco y el aceite de palmiste, y puede contemplarse que estos productos formen el pilar básico de la dieta. En términos generales, el ácido decanoico constituye aproximadamente 5 % a 8 % de la composición de ácidos grasos del aceite de coco. De esta manera, puede contemplarse una composición alimentaria en la que la composición de ácidos grasos comprenda entre aproximadamente 5 % y 8 % de ácido decanoico. A la inversa, el ácido octanoico constituye aproximadamente 4,6 % a 10 % de la composición de ácidos grasos del aceite de coco. Debido a que la presente invención ha identificado que C8 resulta menos beneficioso que C10, puede contemplarse una composición alimentaria en la que la composición de ácidos grasos comprenda menos de 10 %, idealmente menos de 4,6 %, de ácido octanoico.

Se apreciará que la fracción lipídica útil en la presente invención puede encontrarse en forma de triglicéridos, diacilglicéridos, monoacilglicéridos, fosfolípidos, liso-fosfolípidos, colesterol y glucolípidos, en la que los triglicéridos resultan generalmente preferentes.

Puede contemplarse una situación en la que se administra C10 en el paciente en forma de un producto mezclado. En este caso, se apreciará que según la presente invención la cantidad de ácidos grasos saturados utilizada es relativamente elevada. En particular, preferentemente es de entre 23 y 50, más preferentemente de entre 25 y 45, y todavía más preferentemente de entre 33 y 44 g por cada 100 g de lípidos, respecto a los ácidos grasos. Los ácidos grasos saturados presentan entre 8 y 24 átomos de carbono. Resulta preferente que una parte importante de los ácidos grasos saturados sea ácido decanoico (C10:0). De esta manera, el ácido decanoico proporciona, p. ej., 15 a 50, preferentemente 18 a 45, más preferentemente 23 a 44 g por cada 100 g de lípidos. Una realización particular comprende entre 30 y 37 g de ácido decanoico por cada 100 g de lípidos. El aceite de coco o el aceite de palma es una fuente preferente para por lo menos 50 %, preferentemente entre 70 % y 90 %, de la fracción lipídica. El resto de la fracción lipídica puede seleccionarse de entre, p. ej., fuente de triglicéridos de cadena media, tales como aceite de coco fraccionado, aceite de macadamia, aceite de palma o aceite de palmiste, o fuentes de triglicéridos de cadena larga, tales como aceite de cártamo, aceite de semilla de sésamo, aceite de soja (que puede obtenerse de las semillas de la soja), aceite de girasol, aceite de girasol alto oleico, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de nuez, aceite de onagra, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de pescado, oleína de palma o aceite de alga, o mezclas de los mismos, preferentemente aceite de soja (preferentemente entre 2 y 3), triglicéridos de cadena media (con ácidos grasos que presentan 8 a 12 átomos de carbono; entre 0 y 14), aceites marinos (preferentemente entre 0 % y 14 % en peso, más preferentemente entre 2 % y 12 % en peso) y fosfolípidos, monoglicéridos y diglicéridos.

La presente invención preferentemente no incluye ácidos grasos monoinsaturados y/o poliinsaturados. Sin embargo, en caso de estar presente, la cantidad de ácidos grasos monoinsaturados convenientemente es de entre 25 y 48, preferentemente es de entre 28 y 43, más preferentemente es de entre 30 y 40 g por cada 100 g de lípidos (base de ácidos grasos). Si están presentes, la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados (es decir, con dos o más enlaces insaturados), de la que se han excluido los ácidos grasos trans, es de entre 16 y 40, preferentemente de entre 20 y 30 g por cada 100 g de lípidos. Resulta preferente que la fracción lipídica comprenda, además, ácidos grasos poliinsaturados omega-3. En particular, los ácidos grasos poliinsaturados comprenden más de 0,5 %, preferentemente entre 1,0 % y 10 % en peso. La cantidad de ácidos grasos trans es inferior a 20 g, preferentemente de entre 0 y 10 g, más preferentemente de entre 0,2 y 4 g por cada 100 g de lípidos.

El aceite de TCM es un aceite de grado alimentario que comprende más de 90 % en peso de ácidos grasos.

Habitualmente, dichos ácidos grasos están constituidos de ácidos grasos saturados con 8, 10 o 12 átomos de carbono. Aunque el aceite TCM podría presentar aplicación en la presente invención, resulta preferente la utilización del aceite de base TCM en el que la mayor parte de los ácidos grasos saturados es de ácido decanoico.

- 5 Preferentemente, el ácido decanoico representa por lo menos 51 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % en peso del contenido de ácidos grasos de la composición útil en la presente invención.

En una realización de la composición útil en la presente invención, la relación de ácidos grasos saturados C10 a C8 es 70:30, 75:25, 80:20, 85:15, 90:10, 95:5 o 100:0.

- 10 El aceite TCL se define como un aceite de grado alimentario que comprende 15 % de ácidos grasos con 20 o más átomos de carbono. La presente invención puede utilizar un aceite TCL, aunque preferentemente a un nivel de 1 %, 0,5 % o 0,1 % o menos por cada 100 g.

- 15 En términos generales, la administración de la composición de C10 de la presente invención puede llevarse a cabo por vía oral u otra vía en el tracto gastrointestinal o por vías parenterales. Las formas de dichos modos de administración pueden incluir formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o en forma de emulsiones.

- 20 De esta manera, la composición de C10 de la presente invención puede formularse en una forma adecuada, que puede ser una forma de administración. La forma resulta generalmente adecuada para la administración oral, aunque la invención también resulta aplicable a la alimentación con tubo gástrico. Entre las formas adecuadas pueden incluirse tabletas, grageas, cápsulas, cápsulas gelatinosas, polvos, gránulos, soluciones, emulsión, suspensión, partículas recubiertas, partículas secadas por pulverización y píldoras, que contienen la composición de C10 de la presente
25 invención, y opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables adecuados. En algunas realizaciones, la composición de C10 puede insertarse o mezclarse en una sustancia alimentaria. En algunas realizaciones, la composición de C10 de la presente invención se encuentra en la forma de un producto nutricional. Con la expresión "producto nutricional" los presentes inventores se refieren de manera general a la situación en la que la sustancia está destinada a complementar la dieta; sin embargo, en la presente situación, la composición puede
30 encontrarse en una forma destinada a ser el elemento único o una comida o dieta, es decir, un producto nutricional denominado "completo". De esta manera, la presente invención puede administrarse en el sujeto en forma de complementos nutricionales, alimentos o bebidas. Un tipo preferente de alimento es un alimento médico, p. ej., un alimento que se encuentra en una formulación que debe consumirse bajo supervisión médica y que está destinada a la gestión dietética específica de una enfermedad o condición, tal como en la dieta cetogénica señalada anteriormente.

- 35 Tal como se mencionado anteriormente, la presente invención puede realizarse en la forma de un producto que resulte adecuado para la nutrición completa de seres humanos, o en forma de una emulsión de aceite o complemento, o cualquier otra forma de producto conveniente. El producto puede resultar adecuado para bebés, niños y adultos. El producto, además de comprender una fracción lipídica de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, puede
40 comprender opcionalmente una fracción proteica, una fracción de carbohidratos digeribles, carbohidratos disponibles y/o no disponibles, una fracción de nitrógeno y, opcionalmente, una fracción de vitamina, una fracción de minerales/elementos traza u otros componentes, según resulte apropiado para proporcionar un complemento nutricional o producto nutricional completo.

- 45 La fracción proteica comprende preferentemente péptidos de más de 8 aminoácidos, que pueden provocar que el producto resulte inadecuado para la administración por vía parenteral, debido a potenciales reacciones alérgicas. Resulta preferente seleccionar proteínas, que pueden presentar fuertes propiedades emulgentes, tales como determinadas caseínas. Sin embargo, los productos utilizables para la reconstitución en agua o fórmula líquida preferentemente debería contener lisolectina, ésteres tartáricos o combinaciones de los mismos como sistema de
50 estabilización con el fin de obtener un producto que resulte adecuado para beber.

- El producto preferentemente puede ser sólido o semisólido, tal como unos polvos, barra, postre, etcétera. Se entiende que un producto semisólido es un producto con un contenido de sólidos superior a 40 g por cada 100 g de producto listo para utilizar. Más preferentemente, los semisólidos se suministran en forma de polvos, que pueden reconstituirse
55 en agua para la utilización como un único alimento completo. Los polvos pueden comprender partículas primarias, partículas primarias aglomeradas o mezclas de partículas de diversos tamaños. Dichos polvos pueden prepararse mediante la utilización de métodos conocidos de la técnica, tales como el secado por pulverización. El secado por pulverización resulta preferente en el caso de que se utilicen adyuvantes para mejorar las características de flujo. El producto también puede encontrarse en la forma de un aceite que podría utilizarse para freír, etc.

- 60 El producto seco puede ser soluble por lo menos en parte en agua, de manera que permita la constitución fácil de un alimento líquido, si se desea. Preferentemente por lo menos 50 % en peso, más preferentemente por lo menos 75 % en peso de la masa seca es soluble al disolverla al 10 % (p/v) en agua a 20°C.

- 65 La cantidad de carbohidratos digeribles es de entre 0 y 9, preferentemente de entre 3,2 y 9, más preferentemente de entre 4 y 8,6, todavía más preferentemente de entre 5 y 8,2 g por cada 100 g de masa seca. La cantidad de proteína

es de entre 5 y 20, preferentemente de entre 13 y 20, más preferentemente de entre 13 y 18, más preferentemente de entre 13,8 y 17, todavía más preferentemente de entre 14,2 y 16,2 g por cada 100 g de masa seca. La cantidad de lípidos es de entre 0,1 g y 100 g por cada 100 g de masa seca, aunque puede ser de entre 60 g y 80 g, de entre 63 g y 75 g o de entre 65 g y 72 g por cada 100 g de masa seca.

La inclusión de alfa-lactalbúmina o ingredientes que comprenden cantidades elevadas de proteína, resultan particularmente adecuadas. La presencia de más de 20 % en peso de alfa-lactalbúmina en la fracción de proteína del producto resulta en un fácil cumplimiento con los requisitos de leucina, lisina, metionina y cisteína, y excelentes palatabilidad y propiedades digestivas. Preferentemente más de 20 %, más preferentemente entre 40 % y 80 % en peso de la fracción de proteína consiste en alfa-lactalbúmina.

La fracción de carbohidratos digerible puede comprender ingredientes de grado alimentario, tales como jarabe de glucosa, maltodextrinas, lactosa, sucrosa, galactosa, ribosa, etc. Aunque pueden obtenerse excelentes productos en términos de eficacia al utilizar varias de las otras características técnicas dadas a conocer en la presente descripción, se consiguen mejores resultados en términos de evitación de efectos secundarios y de eficacia en el caso de que la fracción de carbohidratos digerible adopte una forma específica. Aparentemente resulta beneficioso que por lo menos 20 %, preferentemente entre 30 % y 90 % de la fracción de carbohidratos digerible esté formada por una fuente de galactosa o ribosa. La lactosa se considera un ingrediente adecuado para este propósito. En particular, se reduce el estrés oxidativo al consumir dicha fórmula cetogénica, que comprende dichos carbohidratos digeribles que no son glucosa. La digestibilidad se determina mediante la aplicación del método Englyst (1999).

Las proteínas, lípidos y carbohidratos preferentemente se originan de por lo menos dos fuentes diferentes; por ejemplo, las proteínas se originan por lo menos en parte de fuentes animales, especialmente de la leche, aunque opcionalmente también en parte de fuentes vegetales; los lípidos se originan por lo menos en parte de fuentes vegetales, y los carbohidratos tienen un origen por lo menos en parte lácteo, o de una combinación de leche (lactosa) y vegetal (glucosa, maltodextrinas, etc.).

Las cantidades de microingredientes siguen las recomendaciones. Sin embargo, el incremento de las cantidades de varios ingredientes específicos a niveles superiores a las recomendaciones mejora la eficacia y evita efectos secundarios en pacientes epilépticos pediátricos.

Con el fin de mantener un desarrollo y crecimiento normales, pueden calcularse las necesidades energéticas de acuerdo con los requisitos energéticos del individuo. Los productos útiles para alimentar los pacientes, particularmente los epilépticos pediátricos, presentan una densidad energética de entre 3,8 y 12,6 kJ/ml, preferentemente de entre 4,6 y 8,4 kJ/ml, y más preferentemente de entre 5,0 y 7,2 kJ/ml. Una densidad energética de entre 5,4 y 6,7 kJ/ml aparentemente resulta particularmente útil al alimentarse por completo con el producto. En el caso de que la densidad energética de la fórmula líquida sea de entre 8,4 y 12,6 kJ/ml, el producto también puede resultar útil para la fortificación intermedia del paciente.

El producto útil es relativamente denso energéticamente. En algunas realizaciones, proporciona entre 2520 y 3780, o por ejemplo, entre 2520 y 3080, y preferentemente entre 2800 y 3040 kJ por cada 100 gramos de materia seca. La dieta puede proporcionar entre 2500 y 3100 kJ por cada 100 gramos de materia seca, tal como 2505, 2510, 2515, 2520, 2525, 2530, 2535 o entre 2540 y 3100, 3095, 3090, 3085 o 3080 kJ por cada 100 g. En una realización particularmente preferente, la dieta comprende 2984, 2985, 2986, 2987, 2988, 2989 o 2990 kJ por cada 100 g.

El producto, convenientemente después de la reconstitución en un producto líquido, puede administrarse en una cantidad de entre 50 y 200, preferentemente de entre 75 y 150 g al día, calculados como masa seca, para bebés de menos de 12 meses, siguiendo las recomendaciones generales de consumo de energía, tal como se indican en las directrices de las autoridades sanitarias. Para niños de más edad, la cantidad diaria preferente calculada en masa seca es de entre 100 y 360, especialmente de entre 150 y 300 g. Para adultos, estas cantidades son de entre 100 y 500, lo más preferentemente de entre 150 y 340 g, para proporcionar el máximo potencial cetogénico y simultáneamente la cantidad suficiente de aminoácidos esenciales, esqueletos carbohidrato y otros nutrientes, y que resulte bien tolerada y sea segura.

A continuación se proporcionan ejemplos de productos adecuados para la utilización en la presente invención:

Formulación de polvos secos de pulverización

Información nutricional		por cada 100 g	
Energía		kJ	2987
		kcal	714
Proteína		g	16
Carbohidratos totales		g	7,0
	Azúcares	g	0,7

ES 2 933 408 T3

(continuación)

Grasas totales	g	75
saturadas	g	75
monoinsaturadas	g	0
poliinsaturadas	g	0
C10	g	74,9
Otros lípidos	g	0,1
Ácido linoleico	mg	0
ácido α -linolénico	mg	0
Fibra	g	0

Minerales

Sodio	mg	245
	mmol	10,5
Potasio	mg	1,7
	mmol	<0,1
Cloro	mg	1,5
	mmol	<0,1
Calcio	mg	8,8
	mmol	0,2
Fósforo	mg	140
	mmol	4,5
Magnesio	mg	0,7
	mmol	0,3

Formulación de polvos

INFORMACIÓN NUTRICIONAL							
		por cada 100 g	por cada 100 ml (25 %)			por cada 100 g	por cada 100 ml (25 %)
Energía	kJ	2508	627	Minerales			
	kcal	600	150	Sodio	mg	444	88,8
Proteínas	g	22,0	5,5		mmol	19	3,8
Carbohidratos	g	14,8	3,7	Potasio	mg	600	120
Grasas	g	53,8	13,5		mmol	15	3
de los que C10	g	36,0	9,0	Cloro	mg	555	111
de los que otros lípidos	g	17,0	4,3		mmol	15,5	3,1
Fibra	g	6,0	1,5	Calcio	mg	480	96
Vitaminas				Fósforo	mg	444	88,8
Vitamina A	μ g	293	58,6	Fosfato	mmol	14,2	2,84
Vitamina D	μ g	5,6	1,12	Magnesio	mg	124	24,8
Vitamina E	mg	5,6	1,12		mmol	5,1	1,02
Vitamina C	mg	33,3	6,7	Elementos traza			
Vitamina K	μ g	37,7	7,5	Hierro	mg	5,55	1,11
Tiamina	mg	0,44	0,09	Cobre	mg	0,44	0,088
Riboflavina	mg	0,66	0,13	Zinc	mg	4,4	0,88
Niacina	mg	6,6	1,32	Manganeso	mg	0,74	0,148
Vitamina B6	mg	0,6	0,12	Yodo	μ g	55,5	11,1
Ácido fólico	μ g	149	29,8	Molibdeno	μ g	26,4	5,32
Vitamina B12	μ g	0,85	0,17	Selenio	μ g	27,4	5,48
Biotina	μ g	11,3	2,26	Cromo	μ g	13,2	2,64
Ácido pantoténico	mg	2,2	0,44				
Colina	mg	203	40,6				

ES 2 933 408 T3

Alimento cetogénico

		por cada 100 g	por cada 100 ml (25 %)
Energía			
	kJ	2508	627
	kcal	600	150
Proteínas	g	30	7,5
Carbohidratos	g	15	3,8
Grasas	g	48,6	12,2
	de los cuales son TCM	g 25,3	6,3
	de los cuales son TCL	g 23,3	5,8
Fibra	g	0	0
Vitaminas			
Vitamina A	µg	93	58,6
Vitamina D	µg	5,6	1,12
Vitamina E	mg	5,6	1,12
Vitamina C	mg	33,3	6,7
Vitamina K	µg	37,7	7,5
Tiamina	mg	0,44	0,09
Riboflavina	mg	0,66	0,13
Niacina	mg	6,6	1,32
Vitamina B6	mg	0,6	0,12
Ácido fólico	µg	149	29,8
Vitamina B12	µg	0,85	0,17
Biotina	µg	11,3	2,26
Ácido pantoténico	mg	2,2	0,44
Colina	mg	203	40,6

Minerales			
Sodio	mg	444	88,8
	mmol	19	3,8
Potasio	mg	600	120
	mmol	15	3,0
Cloro	mg	555	111
	mmol	15,5	3,1
Calcio	mg	480	96
	mmol	12	2,4
Fósforo	mg	444	88,8
	mmol	14,2	2,84
Magnesio	mg	124	24,8
	mmol	5,1	1,02
Elementos traza			
Hierro	mg	5,55	1,11
Cobre	mg	0,44	0,088
Zinc	mg	4,4	0,88
Manganeso	mg	0,74	0,148
Yodo	µg	55,5	11,1
Molibdeno	µg	26,6	5,32
Selenio	µg	27,4	5,48
Cromo	µg	13,2	2,64

Emulsión

INFORMACIÓN NUTRICIONAL

		por cada 100 ml	por envase (250 ml)
Energía			
	kJ	848	2121
	kcal	180	449
Proteínas totales	g	0	0
Carbohidratos	g	0	0
Grasas	g	21,5	53,8
de los cuales, son saturados	g	21	52,5
de los cuales, son monoinsaturados	g	0,3	0,8
de los cuales, son poliinsaturados	g	0,2	0,5

(continuación)

ES 2 933 408 T3

de los que otros lípidos	g	1,5	3,8
de los que C10	g	20	50
Vitaminas			
Vitamina A	µg	<21	<53

Minerales			
Sodio	mg	39	97
	mmol	1,7	4,3
Ácidos grasos			
Ácido linoleico	mg	140	350
Ácido alfa-linolénico (18:3)	mg	60	150

Emulsión al 50 %

5

		por cada 100 ml	por envase de 250 ml
Energía	kJ	1743	4358
	kcal	415	1038
Proteínas	g	0	0
Carbohidratos totales	g	0	0
	Azúcares	g	0
Grasas totales	g	50	125
de los cuales son triglicéridos de cadena media	g	50	125
de los cuales son triglicéridos de cadena larga	g	0	0

Ejemplos experimentales

Breve enfoque experimental

10

Se estimó el enriquecimiento mitocondrial mediante la evaluación de la actividad de la citrato sintasa (corregida para el contenido celular de proteínas totales). Dicho enzima se localiza en las mitocondrias, comprende parte del ciclo de los ATC y se utiliza comúnmente como marcador de enriquecimiento mitocondrial.

15 Con el fin de obtener conocimientos adicionales sobre la función mitocondrial, también se evaluó la actividad del enzima de la cadena respiratoria, complejo I.

20 A lo largo de todo dicho estudio se utilizó una línea celular de neuroblastoma humano (SH-SY5Y), excepto en donde se indica. Brevemente, las células se expusieron a un abanico (50 a 300 µM, disuelto en DMSO al 0,5 %) de concentraciones de ácido octanoico o ácido decanoico. Tras 6 días, se recolectaron las células y se determinó la actividad de citrato sintasa. La actividad se expresa en nmol/min/mg de proteínas celulares.

25 En un segundo experimento, las células se expusieron a ácido decanoico (250 µM, disuelto en DMSO al 0,5 %) durante 6 días. A continuación, las células fueron recolectadas y se determinó la actividad del complejo I. Se repitió cada experimento 5 veces y la actividad se expresa en nmol/min/mg de proteínas celulares.

Además, se prepararon células SH-SY5Y para el análisis de microscopía electrónica (ME) con el fin de evaluar la densidad y morfología mitocondriales tras el tratamiento con ácido decanoico.

30 Finalmente, se validó el efecto del ácido decanoico en una línea celular independiente. Se expusieron cultivos primarios de fibroblastos humanos a ácido decanoico a una concentración de 250 µM durante 6 días. Tras la incubación, se evaluó nuevamente la actividad de la citrato sintasa.

Resultados

35

El ácido octanoico no tuvo ningún efecto sobre los parámetros estudiados. Sin embargo, la exposición de las células SH-SY5Y al ácido decanoico resultó en un incremento de la actividad de la citrato sintasa, que no se observó con la exposición a ácido octanoico, en comparación con las células de control (incubadas con solo vehículo). Dicho efecto era dependiente de la dosis (fig. 1), con un incremento máximo altamente significativo ($p < 0,001$) de 30 % a una concentración de 250 µM (expresado como nmol/min/mg de proteínas celulares).

40

Control (n=8)	Ácido decanoico (n=8)
105 ± 5	137 ± 5

La determinación de la actividad del complejo I en las células SH-SY5Y también reveló un incremento significativo ($p < 0,002$) con respecto al experimento de control tras el tratamiento con ácido decanoico (fig. 2). Todavía era evidente un incremento significativo ($p < 0,05$) de la actividad del complejo I después de normalizar los datos respecto a la actividad de la citrato sintasa (fig. 3). La normalización tiene en cuenta el enriquecimiento mitocondrial tras la administración de ácido decanoico. Por lo tanto, la relación de actividades de complejo I:citrato sintasa proporciona una visualización más precisa de la función mitocondrial, que es independiente del contenido de mitocondrias.

En todos los casos, la adición de DMSO al 0,5 % se demostró que no tenía ningún efecto sobre los parámetros estudiados; es decir, en comparación con las células no tratadas.

El estudio de microscopía electrónica reveló un número incrementado de mitocondrias en las células tratadas con ácido decanoico 250 μM (fig. 4). Las mitocondrias son claramente visibles en ambas imágenes como orgánulos circulares y alargados oscuros que están presentes en el citoplasma. El tratamiento con ácido decanoico aparentemente también altera la morfología de las mitocondrias; la tinción más intensa potencialmente resulta de los cristales más densos dentro de los orgánulos. Estas observaciones se ven corroboradas por el análisis cuantitativo (fig. 5) de los datos de ME, que revela un incremento significativo ($p < 0,002$) en el número de mitocondrias por célula.

Finalmente, los datos fueron validados mediante la observación de que los fibroblastos humanos primarios expuestos a ácido decanoico (250 μM) también revelaron un incremento de 45 % de la actividad de la citrato sintasa.

Conclusiones

A una concentración relevante a la alcanzada en el plasma de pacientes en dieta cetogénica, la exposición a ácido decanoico resultó en un marcado incremento de la actividad de la citrato sintasa en las células de neuroblastoma SH-SY5Y tratadas. Se muestra que la actividad de dicho enzima se correlaciona con los niveles celulares de mitocondrias; por lo tanto, estos resultados plantean la posibilidad de que la exposición al ácido decanoico conduzca a una alteración de la función mitocondrial en la célula, potencialmente mediante el incremento del contenido de mitocondrias. Esta conclusión se ve apoyada adicionalmente por datos independientes derivados de la observación directa en ME del contenido celular de mitocondrias. Además, se observó que la actividad del complejo I se incrementaba tras la administración de ácido decanoico. Dicho enzima respiratorio mitocondrial es un marcador directo de la función mitocondrial; por lo tanto, estos datos sugieren independientemente un incremento de la función mitocondrial resultante de la incubación con ácido decanoico. Cabe destacar que estos hallazgos aparentemente no están restringidos a un tipo celular, ya que se puso de manifiesto un fenómeno similar con respecto a la actividad incrementada de citrato sintasa en las células fibroblásticas humanas primarias expuestas a ácido decanoico.

Por lo tanto, esta acción del ácido decanoico podría demostrar ser beneficiosa terapéuticamente para aquellos pacientes con epilepsias que son sensibles a la dieta cetogénica. De manera similar, para los pacientes con trastornos mitocondriales hereditarias o adquiridas, el ácido decanoico también puede resultar beneficioso. Con respecto a los trastornos adquiridos, lo anterior podría incluir diabetes y condiciones neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson y demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

Se apreciará que cualquiera de los intervalos dados a conocer en la presente memoria puede ser utilizado en las combinaciones adecuadas.

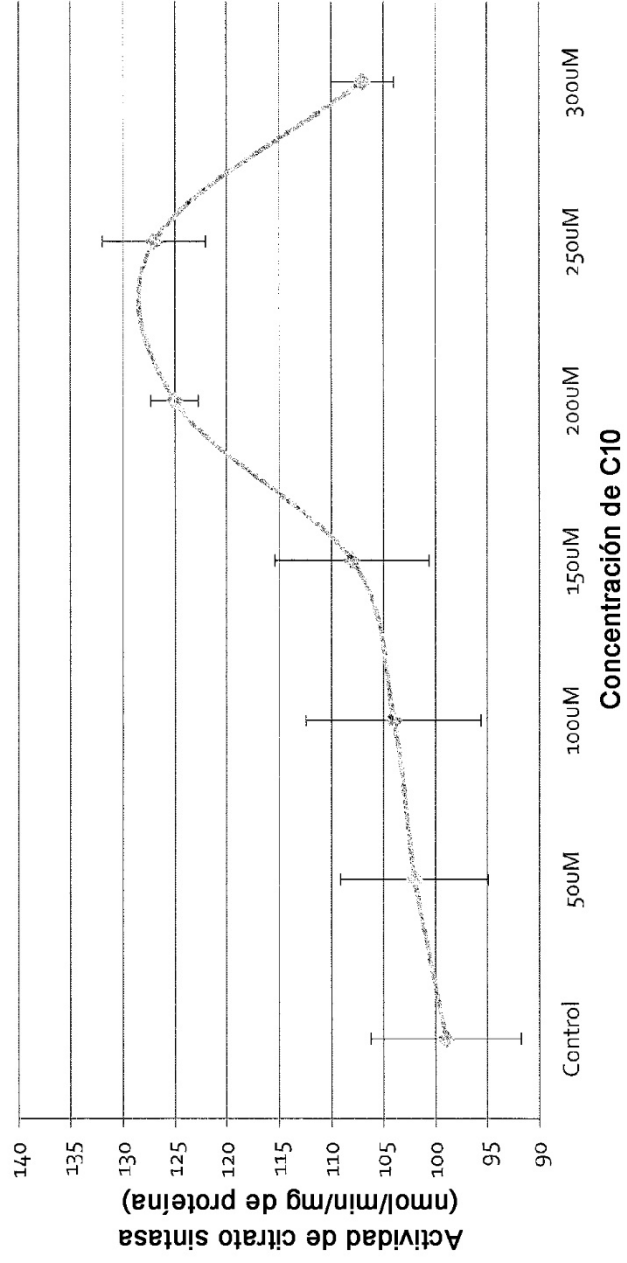
REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición adecuada para el consumo humano que comprende ácido decanoico y ácido octanoico en una relación de por lo menos 2:1 p/p, en la que el ácido decanoico es más de 50 % del peso total del contenido de ácidos grasos y opcionalmente se encuentra sustancialmente libre de cualquier otro ácido graso saturado, para la utilización en el tratamiento de una enfermedad asociada a la disfunción mitocondrial, en la que la enfermedad es la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson o demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.
- 10 2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que la relación de ácido decanoico a ácido octanoico es de por lo menos 3:1 p/p, o de por lo menos 4:1 p/p, o de por lo menos 5:1 p/p, o de por lo menos 6:1 p/p, o de por lo menos 9:1 p/p, o de por lo menos 10:1 p/p, o de por lo menos 20:1 p/p.
- 15 3. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el ácido decanoico es por lo menos 60 % del peso total de contenido de ácidos grasos, o por lo menos 70 % del peso total de contenido de ácidos grasos, o por lo menos 80 % del peso total de contenido de ácidos grasos, o por lo menos 90 % del peso total de contenido de ácidos grasos.
- 20 4. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se encuentra sustancialmente libre de ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados.
5. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que proporciona 2520 a 3780 kJ por cada 100 g de masa seca.
- 25 6. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que las cantidades en peso de lípido respecto a la suma de proteínas y carbohidratos es de entre 1,5 a 5,0 a 1, o las cantidades en peso de lípido respecto a la suma de proteínas y carbohidratos es de entre 2,0 y 3,8 a 1.
- 30 7. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la forma de un producto nutricional completo o en una forma para fortificar un alimento o bebida.
8. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de polvos, una forma seca de pulverización, en la forma de un producto alimentario, o en la forma de una emulsión de aceite en agua.
- 35 9. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la forma de mayonesa, margarina, untable bajo en grasas, un producto lácteo, incluyendo yogures, un untable de queso, queso procesado, un postre lácteo, una leche saborizada, nata, un producto lácteo fermentado, queso, mantequilla, un producto de leche condensada, una mezcla de helado, un producto de soja, huevo líquido pasteurizado, un producto de panadería, un producto de confitería, una barra de confitería, una chocolatina, una barra rica en grasas, emulsión líquida, polvos secos de pulverización, polvos liofilizados, postre UHT, postre pasteurizado, gel, gelatina, yogur o un alimento con un relleno a base de grasas o que contiene agua.
- 40 10. Ácido decanoico administrado en la forma de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en el tratamiento de una enfermedad asociada a la disfunción mitocondrial, en la que la enfermedad es la epilepsia, la diabetes, la enfermedad de Parkinson o demencias, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.
- 45 11. Composición para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o ácido decanoico para la utilización según la reivindicación 10, en la que se administra diariamente una dosis de entre por lo menos 5 g/l y 500 g/l de ácido decanoico.

50

Figura 1.

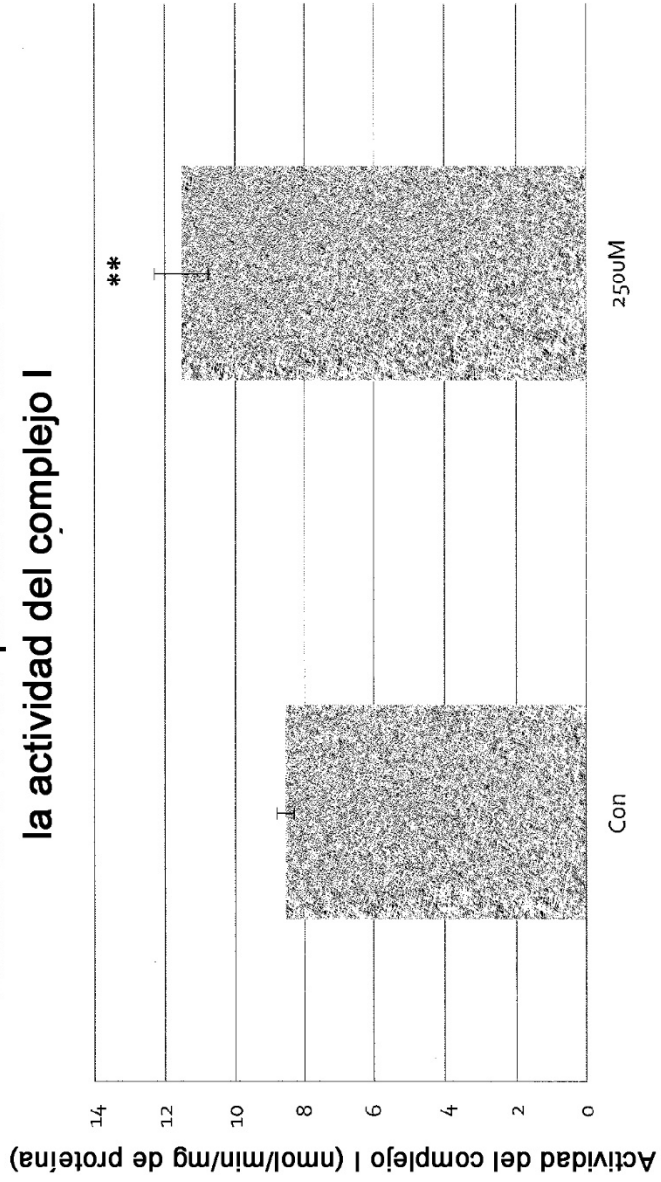
Curva de dosis-respuesta de C10



Curva de dosis-respuesta durante un periodo de incubación de 6 días

Figura 2

Efecto de C10 250 μ M durante 6 días sobre la actividad del complejo I

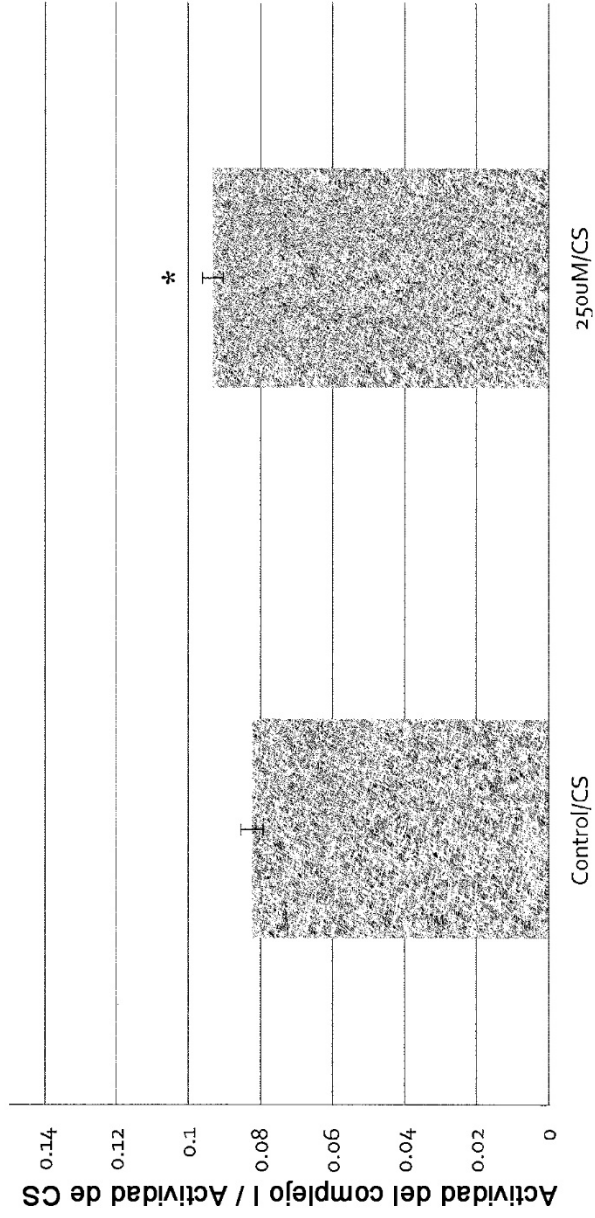


Control = 8.8 ± 0.25; 250 μ M = 12 ± 0.77. Resultados ± SEM. n = 5.

** p < 0.002.

Figura 3

Efecto de C10 250 μ M durante 6 días sobre la actividad del complejo I
- normalizada respecto a CS



Control = 0.082 \pm 0.003; 250 μ M = 0.093 \pm 0.003. Resultados \pm SEM. n = 5.
* p < 0.05.

Fig. 4 - Microscopía electrónica

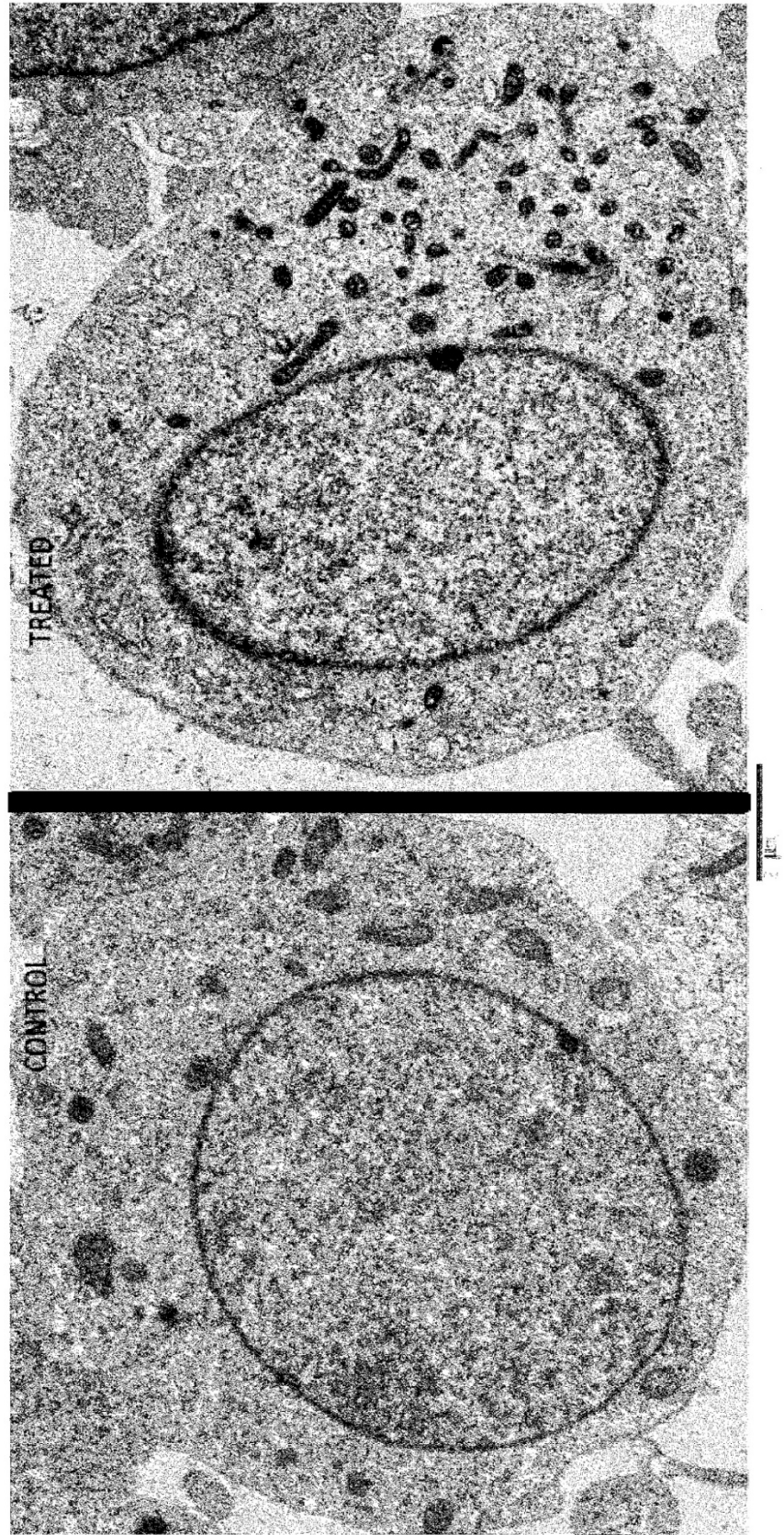
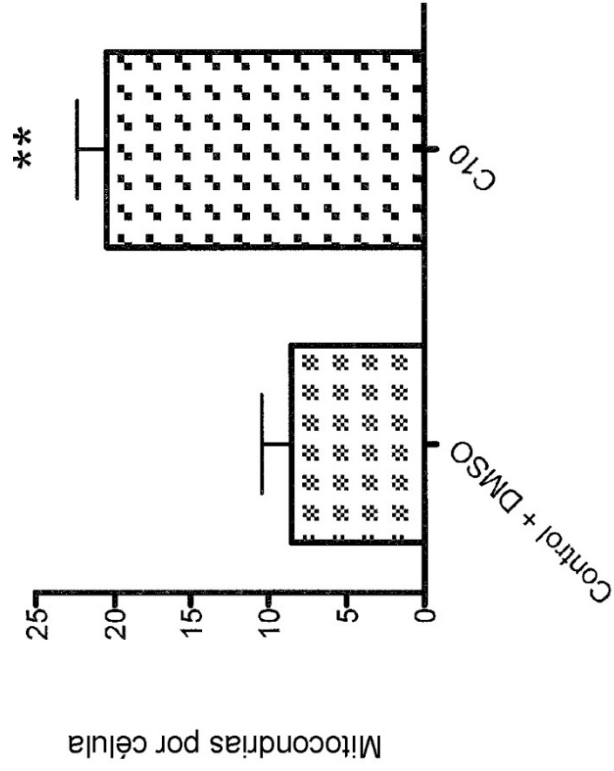


Fig. 5 - Datos de microscopía electrónica



Media del control = 8.50 ± 1.93 ; media de C10 = 20.5 ± 1.90 . Resultados \pm SEM. $n = 6$.

** $p < 0.002$