

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 945 964**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

**A23L 33/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2018** **PCT/GB2018/051752**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019** **WO19002828**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2018** **E 18737388 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2023** **EP 3644982**

54 Título: **Compuestos de 3-hidroxibutirato para la utilización en la reducción de la grasa hepática**

30 Prioridad:

**27.06.2017 GB 201710229**

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

**11.07.2023**

73 Titular/es:

**TDELTAS LIMITED (100.0%)**  
**30 Upper High Street**  
**Thame, Oxfordshire OX9 3EZ, GB**

72 Inventor/es:

**CLARKE, KIERAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 945 964 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

Compuestos de 3-hidroxibutirato para la utilización en la reducción de la grasa hepática

5 *Campo de la invención*

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Se refiere a compuestos para la utilización en la reducción del nivel de grasa hepática en un sujeto y al tratamiento de afecciones asociadas al hígado graso, por ejemplo, la esteatosis y la enfermedad hepática. La invención se refiere, además, al tratamiento profiláctico de un  
10 sujeto para evitar o reducir el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas al hígado graso.

*Antecedentes de la invención*

El hígado graso, o esteatosis, es un término que describe la acumulación de grasa en el hígado. Un sujeto presenta un hígado graso en el caso de que la grasa constituya por lo menos 5 % del peso del hígado.

El hígado graso en un sujeto puede tener varias etiologías diferentes. La grasa hepática está asociada a mayor edad, a un índice de masa corporal (IMC) más alto, a hipertensión y a diabetes de tipo 2. Un nivel incrementado de grasa hepática es una afección cada vez más común, especialmente en los países desarrollados y en medios en los que la ingesta de calorías es alta, por ejemplo debido al consumo excesivo de alcohol o de alimentos grasos. Los depósitos de grasa en el hígado provocan un agrandamiento y podrían resultar en fibrosis, creando tejido cicatricial, que lleva a un endurecimiento del hígado, a una reducción de la función hepática y finalmente a la insuficiencia. Por lo tanto, un nivel incrementado de grasa supone un problema importante de salud pública.

La enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) es una enfermedad hepática crónica que resulta de la acumulación excesiva de grasa en el hígado. Es una enfermedad hepática progresiva que se inicia con la acumulación de grasa en el hígado sin que haya consumo excesivo de alcohol. Está estrechamente asociada al síndrome metabólico (obesidad, resistencia a la insulina y dislipemia). La EHGNA comprende un espectro de afecciones patológicas, que van desde la simple esteatosis hasta la esteatohepatitis no alcohólica, la cirrosis y el cáncer hepático. La enfermedad ha alcanzado proporciones epidémicas y es la causa más común de enfermedad hepática crónica en los países occidentales. Aproximadamente 20 % a 30 % de los adultos en la población general en los países occidentales presentan enfermedad del hígado graso no alcohólica y su prevalencia se incrementa a 70 % a 90 % entre personas que son obesas o presentan diabetes. La EHGNA también afecta a poblaciones pediátricas. Debido a su estrecha asociación con la obesidad, esta afección se ha convertido en la enfermedad hepática más común en la población infantil en Estados Unidos.

Se ha observado que la EHGNA se asocia a incrementos de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular. En efecto, hay un corpus de evidencia cada vez más amplio de que las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en pacientes con EHGNA avanzada y que este riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular es independiente del riesgo que suponen los factores de riesgo y componentes tradicionales del síndrome metabólico asociado a la obesidad. Es posible que la EHGNA pueda estar involucrada en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares.

Normalmente se sospecha de hígado graso en el paciente si presenta resultados anómalos en pruebas de función hepática o si presenta un hígado agrandado. El hígado graso puede diagnosticarse utilizando una biopsia de aguja del hígado. Sin embargo, debido a que es procedimiento resulta doloroso y se asocia a un riesgo de complicaciones, en la última década se han desarrollado métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática. En términos generales, las técnicas no invasivas pueden clasificarse en las basadas en marcadores séricos directos e indirectos de fibrosis y las basadas en pruebas de imagen o electrografía. Las técnicas de resonancia magnética pueden ofrecer una opción no invasiva atractiva para la evaluación del hígado.

También puede observarse un nivel elevado de grasa en el hígado en sujetos que no presentan sobrepeso y que no muestran externamente ningún signo de enfermedad hepática. Podría mejorarse la salud pública mediante la reducción de la grasa hepática a niveles normales en los sujetos que presentan niveles elevados de grasa hepática, estén o no sanos, o presenten o no una enfermedad asociada a un nivel elevado de grasa hepática, o sean delgados o con sobrepeso.

Actualmente no existen tratamientos aprobados y eficaces para el tratamiento de la EHGNA. Habitualmente se recomienda a los sujetos que pierdan peso, hagan ejercicio, reduzcan o eviten la ingesta de alcohol y sigan una dieta equilibrada y saludable. El tratamiento puede recomendarse para los componentes individuales del síndrome metabólico, tal como sensibilizadores a la insulina para la diabetes. La pérdida de peso, si el sujeto presenta sobrepeso o es obeso, puede mejorar las pruebas hepáticas, aunque generalmente requiere que el sujeto mantenga un régimen adecuado de ejercicio y dieta, lo que puede resultar difícil por muchos motivos.

Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos tratamientos eficaces para reducir el nivel de grasa hepática en un sujeto, particularmente en sujetos que sufren de hígado graso.

Generalmente se entiende que la expresión "cuerpos cetónicos" comprende tres compuestos: D-β-hidroxibutirato, acetoacetato y acetona. El D-β-hidroxibutirato, también se conoce como (*R*)-3-hidroxibutirato, y en lo sucesivo en la presente memoria se utilizará este segundo término. Los cuerpos cetónicos son producidos por el hígado a partir de ácidos grasos durante periodos de baja ingesta de alimentos.

Se ha demostrado que los cuerpos cetónicos y los ésteres de cuerpos cetónicos reducen los niveles séricos de colesterol y/o triglicéridos. Por ejemplo, el documento n.º WO2009/089144 da a conocer una dieta cetogénica que duplica las concentraciones plasmáticas de β-hidroxibutirato tras la administración. Los niveles séricos totales de colesterol y HDL y LDL eran significativamente inferiores en ratas alimentadas con dicha dieta cetogénica.

Dada la dificultad de tratar el hígado graso, tal como se ha explicado anteriormente, no se esperaría que compuestos eficaces para reducir los niveles de grasas en el suero presentarían el mismo efecto en el hígado.

En Kemper et al., *Lipids* (2015) 50:1185-1193, se han estudiado los efectos de las cetonas sobre la homeostasis del colesterol. Se administró el éster *R*-3-hidroxibutirato de *R*-3-hidroxibutilo a ratas que mostraban niveles más bajos de los precursores del mevalonato, acetoacetil-CoA y HMG-CoA, en el hígado, en comparación con los controles. Los niveles de lanosterol hepático y del precursor sintético de ácido graso malonil-CoA, también eran inferiores. Sin embargo, dicha referencia no da a conocer ni sugiere ningún efecto sobre los niveles de grasas en el hígado.

El documento n.º WO 2014/153416 da a conocer la utilización de sales minerales de β-hidroxibutirato en sujetos sanos, para mejorar diversos biomarcadores metabólicos, incluyendo una reducción de los niveles de glucosa en sangre. El documento investiga, entre otros, el nivel de ganancia de peso en ratas durante 4 semanas tras la suplementación de cetonas en la dieta. Se encontró que el efecto de la suplementación con cetonas reducía la ganancia global de peso en comparación con los animales de control. Los datos en el documento n.º WO 2014/153416 muestran que los pesos de los hígados de las ratas tratadas con suplementación de cetonas se incrementaron en proporción al incremento global del peso corporal. El documento n.º WO 2014/153416 no sugiere que la suplementación con cetonas pueda presentar eficacia selectiva sobre la grasa hepática acumulada en un paciente que sufra de, por ejemplo, esteatosis.

También se ha mostrado que los cuerpos cetónicos y los ésteres de cuerpos cetónicos presentan otros usos diversos, tales como el tratamiento de la discapacidad muscular o la fatiga, y la protección frente a la exposición a la radiación. Algunos de dichos compuestos también se han sometido a ensayo en el hígado. Por ejemplo, se ha realizado investigación que sugiere que el D-β-hidroxibutirato podría utilizarse para prevenir el daño hepático inducido por la peroxidación de los lípidos (*Mol. Endocrinol.*, agosto de 2015, 29(8):1134-1143). Sin embargo, no se ha mostrado que dichos compuestos reduzcan los niveles de grasa hepática.

El documento n.º US2015/164855 se refiere a los cuerpos cetónicos y ésteres de cuerpos cetónicos para el mantenimiento o la mejora de la producción de potencia muscular. El Ejemplo 5 utiliza el éster específico monoéster de *R*-3-hidroxibutirato-*R*-1,3-butanodiol, que se ha mostrado que eleva las concentraciones en sangre de *R*-3-hidroxibutirato a niveles no informados anteriormente con otras cetonas. No se da a conocer la reducción de la grasa hepática.

El documento n.º US2007/208081 se refiere a métodos para la formación de compuestos cetogénicos oligoméricos. Da a conocer en el párrafo [0029] que los compuestos pueden utilizarse para tratar una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Nuevamente, no se da a conocer la reducción de grasa hepática.

El documento n.º WO2016/123229 da a conocer la utilización de beta-hidroxibutirato (BHB) para el tratamiento de una diversidad de afecciones, incluyendo la esteatohepatitis. No da a conocer la utilización para conseguir una reducción del nivel de grasa hepática.

Jacobs et al. ("Creatine Supplementation may prevent NAFLD by stimulating fatty acid oxidation", *FASEB Journal*, 2013, 27, 1) dan a conocer que las células cultivadas en creatinina generan niveles incrementados de alfa-hidroxibutirato y que la administración oral de creatina en ratones susceptibles de sufrir EHGA y alimentados con una dieta rica en grasas mejora su función hepática. No da a conocer que el consumo oral de creatina en sujetos murinos sea capaz de potenciar los niveles séricos de cuerpos cetónicos.

El documento n.º US 6.323.237 da a conocer la utilización de composiciones que comprenden cuerpos cetónicos para la utilización en el incremento de la eficiencia cardíaca, como fuentes de energía y en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. No da a conocer la utilización de dichas composiciones para la reducción del nivel de grasa hepática.

El documento n.º WO 2006/020137 da a conocer que los ésteres exógenos producen cuerpos cetónicos pero no enseña que dichos cuerpos podrían utilizarse para prevenir o tratar un trastorno de hígado graso.

Ahora se ha encontrado inesperadamente que puede reducirse el nivel de grasa hepática en un sujeto con

independencia de si el sujeto presenta una enfermedad asociada a un nivel incrementado de grasa hepática. Los compuestos de la invención pueden utilizarse, en una realización no reivindicada, para tratar sujetos sanos, así como sujetos que sufren de una enfermedad asociada a un nivel elevado de grasa hepática. La administración de los compuestos de la invención puede proporcionar, además, un efecto preventivo en la reducción del riesgo de un sujeto de desarrollar una enfermedad asociada a un hígado graso. Los compuestos de la invención proporcionan un tratamiento eficaz para la enfermedad del hígado graso, incluyendo la enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y el hígado graso no alcohólico (HGNA), la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Tal como se ha detallado anteriormente, ha resultado muy difícil controlar dichas enfermedades a nivel clínico. Por lo tanto, la invención ofrece ventajas significativas a la salud pública.

#### Sumario de la invención

Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto para la utilización en la reducción del nivel de grasa hepática en un sujeto, en el que el compuesto se selecciona de entre:

- (i) (R)-3-hidroxibutirato y
- (ii) un éster de (R)-3-hidroxibutirato,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización no reivindicada, el compuesto también puede seleccionarse de un oligómero que puede obtenerse mediante polimerización de fracciones de (R)-3-hidroxibutirato.

Se proporciona, además, en un segundo aspecto de la invención, una composición farmacéutica para la utilización en la reducción del nivel de grasa hepática, que comprende un compuesto tal como se define en el primer aspecto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto de la invención se proporciona una composición nutricional para la utilización en la reducción del nivel de grasa hepática, que comprende un compuesto según se define en el primer aspecto de la invención, y que opcionalmente comprende, además, agua y uno o más de entre un saborizante, una proteína, un carbohidrato, azúcares, grasa, fibra, vitaminas y minerales.

#### Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra la misma pérdida de peso en 7 sujetos delgados (izquierda) y en 3 sujetos obesos (derecha) tras beber 393 mg/kg de peso corporal de monoéster de (R)-3-hidroxibutirato-(R)-1,3-butanodiol ( $\Delta G^{\circ}$ ) 3 veces al día durante 5 días.

La figura 2a compara la ausencia de pérdida de grasa hepática en 7 sujetos delgados con una reducción del nivel de grasa hepática en 3 sujetos obesos tras beber 393 mg/kg de peso corporal de monoéster de (R)-3-hidroxibutirato-(R)-1,3-butanodiol ( $\Delta G^{\circ}$ ) 3 veces al día durante 5 días (panel superior).

La figura 2b muestra la histología de un hígado normal y de un hígado graso, con un diagrama de cada uno.

La figura 3a muestra el espectro de resonancia magnética de  $^1H$  de un hígado normal (panel inferior) que muestra el ajuste del espectro para la cuantificación de la grasa hepática (3 paneles superiores) y

La figura 3b muestra el espectro de resonancia magnética de  $^1H$  de un hígado graso (panel inferior) que muestra el ajuste del espectro para la cuantificación de la grasa hepática (3 paneles superiores).

#### Descripción detallada de la invención

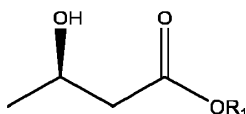
Los compuestos de la invención proporcionan una fuente de (R)-3-hidroxibutirato en el cuerpo del sujeto. De acuerdo con lo anterior, el compuesto puede ser (R)-3-hidroxibutirato mismo o un precursor de (R)-3-hidroxibutirato, tal como un éster o (no reivindicado) un oligómero del mismo, que puede ser descompuesto en el cuerpo para formar (R)-3-hidroxibutirato.

El (R)-3-hidroxibutirato es un cuerpo cetónico, tal como se define en "Metabolic Regulation: A Human Perspective", por K N Frayn.

El documento n.º WO2004/108740 da a conocer que los cuerpos cetónicos pueden administrarse directamente en los sujetos para conseguir niveles elevados de cuerpos cetónicos. Sin embargo, la administración directa puede resultar difícil y arriesgada bajo determinadas circunstancias, y por lo tanto, se ha propuesto como alternativa la utilización de ésteres. La preparación de ésteres de cetona se ha dado a conocer en, por ejemplo, el documento n.º WO2014/140308, que describe procedimientos para producir (R)-3-hidroxibutirato de (R)-3-hidroxibutilo.

Puede producirse un éster de (R)-3-hidroxibutirato mediante una reacción de transesterificación de (R)-3-hidroxibutirato de etilo con un alcohol. Dicha reacción puede estar catalizada enzimáticamente. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un éster de (R)-3-hidroxibutirato de etilo y (R)-1,3-butanodiol en presencia de lipasa inmovilizada bajo vacío ligero a fin de eliminar el producto secundario resultante de etanol.

En una realización preferente de la invención, el éster de (*R*)-3-hidroxibutirato es un compuesto de la fórmula general I:



I

en la que:

- R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el cual porta hasta cinco sustituyentes -OR<sub>2</sub>,
- en el que R<sub>2</sub> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o en el que -OR<sub>2</sub> representa una fracción (*R*)-3-hidroxibutirato,
- R<sub>1</sub> es una fracción derivada de un alcohol HOR<sub>i</sub>, en el que dicho alcohol es un azúcar.

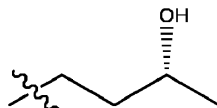
Habitualmente cero, uno o dos grupos -OR<sub>2</sub> representan una fracción (*R*)-3-hidroxibutirato. Preferentemente, solo cero o un grupo -OR<sub>2</sub> representa una fracción (*R*)-3-hidroxibutirato.

Los compuestos preferentes de la invención son ésteres, particularmente los que se han indicado de manera general en la fórmula I, anteriormente. La fracción R<sub>1</sub> se deriva de un alcohol correspondiente, HO-R<sub>1</sub>. El alcohol HO-R<sub>1</sub> puede ser, por ejemplo, un monoalcohol, un diol, un poliol o un azúcar.

Preferentemente, en la fórmula I, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 0,1,2,3,4 o 5 sustituyentes -OR<sub>2</sub>. Lo más preferentemente, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1,2 o 3 sustituyentes -OR<sub>2</sub>, habitualmente 1 o 2 sustituyentes -OR<sub>2</sub>.

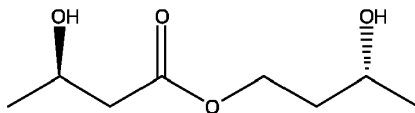
Preferentemente, R<sub>2</sub> es H.

Preferentemente, R<sub>1</sub> presenta la fórmula -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(OH) o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>. En estos casos, R<sub>1</sub> es una fracción derivada de un alcohol, HO-R<sub>1</sub>, que corresponden a butanodiol y glicerol, respectivamente. El butanodiol puede ser 1,3-butanodiol racémico. Lo más preferentemente, el alcohol HO-R<sub>1</sub> corresponde a R-1,3-butanodiol. En este caso, el grupo R<sub>1</sub> presenta la fórmula siguiente:



Preferentemente, el compuesto de la invención es un monoéster, es decir, en los casos en que el alcohol HO-R<sub>1</sub> comprende más de un hidroxilo colgante, solo uno de ellos reacciona para formar una fracción hidroxibutirato. Los ésteres parciales son compuestos en los que el alcohol HO-R<sub>1</sub> comprende más de un hidroxilo colgante y no todos ellos han reaccionado para formar una fracción hidroxibutirato.

Un compuesto particularmente preferente de la invención es (*R*)-3-hidroxibutirato, monoéster de (*R*)-1,3-butanodiol, también conocido como (*R*)-3-hidroxibutil-(*R*)-3-hidroxibutirato, de fórmula:

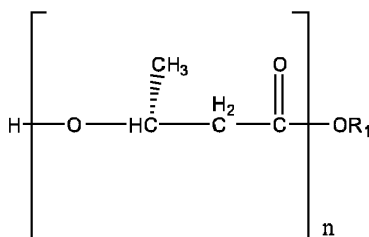


Un compuesto preferente adicional de la invención es un éster parcial de (*R*)-3-hidroxibutirato-glicerol, es decir, monoéster o diéster de (*R*)-3-hidroxibutirato-glicerol.

En una realización diferente de la invención, R<sub>1</sub> se deriva de un alcohol HOR<sub>i</sub>, en el que dicho alcohol es un azúcar. El azúcar puede seleccionarse de entre altrosa, arabinosa, dextrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, lactosa, lixosa, manosa, ribosa, ribulosa, sucrosa, talosa, treosa y xilosa.

En los casos en que R<sub>1</sub> se deriva de un alcohol HOR<sub>1</sub> que es un poliol, el poliol puede seleccionarse de entre glicerol, ribitol y xilitol.

En una realización alternativa no según la invención, el compuesto de la invención es de fórmula II:



II

en la que:

- $\text{R}_1$  es tal como se ha definido anteriormente en el primer aspecto de la invención y
- $n$  es un número entero entre 2 y 100.

Preferentemente  $n$  es un número entre 2 y 50, por ejemplo entre 2 y 20, entre 2 y 10 o entre 2 y 5. El oligómero puede comprender, por ejemplo, solo 2, 3, 4 o 5 unidades repetidas ( $n=2, 3, 4$  o  $5$ ). El oligómero puede ser de naturaleza lineal o cíclica.

En una realización preferente de la invención,  $\text{R}_1$  presenta la fórmula  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(\text{OH})$  o  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ , es decir, el alcohol utilizado para formar el éster es glicerol o 1,3-butanodiol. El butanodiol puede ser 1,3-butanodiol racémico, o (*R*)-1,3-butanodiol. Preferentemente es (*R*)-1,3-butanodiol.

En el caso de que los compuestos de la invención contengan un centro quiral además de lo ilustrado en las fórmulas proporcionadas anteriormente, los compuestos pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o formas enantioméricas puras.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales fisiológicamente compatibles. Por ejemplo, pueden utilizarse sales de sodio, potasio, calcio o magnesio de los mismos.

Los presentes inventores han encontrado que el monoéster de (*R*)-3-hidroxi butirato-(*R*)-1,3-butanodiol y los ésteres parciales de (*R*)-3-hidroxi butirato-glicerol proporcionan niveles circulantes elevados de (*R*)-3-hidroxi butirato en la sangre y reducen el nivel de grasa hepática. Además, dichos ésteres proporcionan un nivel inesperadamente elevado de incorporación en el intestino, permitiendo de esta manera conseguir concentraciones elevadas en sangre de (*R*)-3-hidroxi butirato al consumir una bebida.

De acuerdo con lo anterior, en una realización preferente, la invención proporciona un éster o éster parcial de hidroxi butirato, por ejemplo monoéster de (*R*)-3-hidroxi butirato butano-1,3-diol y éster parcial de (*R*)-3-hidroxi butirato-glicerol, para la utilización en la reducción del nivel de grasa hepática en un sujeto.

Resulta particularmente ventajoso el (*R*)-3-hidroxi butil-(*R*)-3-hidroxi butirato, ya que permite conseguir una gran elevación en sangre de (*R*)-3-hidroxi butirato con la ingestión oral de un volumen menor de material que con cetonas racémicas. Un sujeto que ingiera el material tiene mayor facilidad para ingerir un nivel adecuado de cetonas con el fin de proporcionar una respuesta fisiológicamente beneficiosa sin riesgo de molestias físicas (debido a, por ejemplo, la ingestión de un gran volumen de líquido, o un sabor amargo/desagradable de otro modo). El (*R*)-3-hidroxi butil-(*R*)-3-hidroxi butirato también eleva las concentraciones de (*R*)-3-hidroxi butirato durante un periodo más prolongado que las sales cetónicas. En este caso se requiere una menor frecuencia de dosis para mantener niveles elevados de (*R*)-3-hidroxi butirato. Lo anterior facilita, además, el cumplimiento del sujeto de los regímenes de administración.

La administración de los compuestos de la invención en un sujeto puede reducir el nivel de grasa hepática en el mismo. Ventajosamente, lo anterior reduce el riesgo de que el sujeto desarrolle una enfermedad asociada a un nivel elevado de grasa hepática o la predisposición a desarrollar una enfermedad asociada a un nivel elevado de grasa hepática.

La expresión grasa hepática se refiere a lípidos que se almacenan dentro de las células hepáticas (hepatocitos). En el presente contexto, el término "lípidos" incluye ácidos grasos y sus derivados, incluyendo los triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos y fosfolípidos. La expresión "grasa hepática" en la presente invención no comprende colesterol o los precursores en la biosíntesis del colesterol, tales como el lanosterol y el mevalonato, y los precursores del mevalonato acetoacetil-CoA y HMG-CoA. La expresión "grasa hepática" tampoco comprende precursores sintéticos de ácidos grasos, tales como el malonil-CoA. Preferentemente, la expresión "grasa hepática" se refiere a triglicéridos, diglicéridos o monoglicéridos únicamente; más habitualmente, triglicéridos exclusivamente.

Los compuestos de la invención resultan particularmente útiles para la reducción dirigida del nivel de grasa en el hígado, particularmente la reducción dirigida de la grasa acumulada en el hígado. De acuerdo con lo anterior, la

reducción del nivel de grasa hepática en la presente invención es una consecuencia pretendida del tratamiento y no es simplemente la consecuencia inevitable de una reducción de la grasa corporal, generalmente, por ejemplo, en el tratamiento de la obesidad. En dicho tratamiento dirigido, la cantidad de grasa en el hígado puede reducirse en una mayor proporción que la reducción de niveles de grasa en el cuerpo en general.

Los compuestos de la invención resultan particularmente útiles para el tratamiento de aquellos sujetos que sufren de un hígado graso. El nivel de grasa en el hígado puede medirse mediante la utilización de espectroscopía de resonancia magnética (ERM  $^1\text{H}$ ) para determinar el porcentaje de grasa hepática mediante la utilización de los métodos descritos en artículos por Pavlides M et al. (J. Hepatol. 2016; 64: 308-315) y Thomas EL et al. (Gut 2005; 54: 122-127). Mediante la utilización de dicho método, el nivel normal de grasa puede ser de aproximadamente 2 % y el nivel elevado o alto de grasa hepática puede ser superior a 5 %, tal vez de hasta 20 % a 30 % en algunos casos. En la presente invención, los presentes inventores utilizan la expresión "hígado graso" para referirse a un hígado que presenta un contenido graso superior a 5 % en peso.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto tal como se ha definido anteriormente para la utilización en un sujeto que presenta un hígado con un contenido de grasa de por lo menos 5 % en peso, para reducir el nivel de grasa hepática.

Los sujetos presentarán diferentes niveles de grasa hepática según su fisiología. Por ejemplo, diferentes sujetos pueden considerarse sanos pero presentar un IMC significativamente diferente y niveles diferentes de grasa hepática debido a su diferente constitución. La invención proporciona beneficios de reducción del nivel de grasa hepática en cada caso.

Convenientemente, para un sujeto con un nivel de grasa hepática de 5 % a 10 % en peso, el compuesto se administra a un nivel y en un régimen de manera que se reduzca el nivel de grasa en por lo menos 2 puntos porcentuales, es decir, para proporcionar un nivel final de grasa hepática comprendido en el intervalo de entre 3 % y 8 % o inferior. En el caso de que el sujeto presente un nivel de grasa hepática de entre 10 % y 15 %, el nivel de grasa se reduce en por lo menos 5 puntos porcentuales, es decir, para proporcionar un nivel final de grasa hepática comprendido en el intervalo de entre 5 % y 10%, o inferior. En el caso de que el sujeto presente un nivel de grasa hepática superior a 15 %, el nivel de grasa se reduce en por lo menos 5 puntos porcentuales. Todos los porcentajes se proporcionan con respecto al peso del hígado.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto tal como se define en el primer aspecto de la invención, preferentemente un éster, o una composición según la invención en el tratamiento de un sujeto para reducir el nivel de grasa hepática, que comprende administrar en el sujeto el compuesto o composición según la invención durante un periodo de 5 días, en el que el nivel de grasa en el hígado se reduce en por lo menos 1 punto porcentual, preferentemente en por lo menos 3 puntos porcentuales, y deseablemente en por lo menos 5 puntos porcentuales. Por ejemplo, en el caso de que el nivel de grasa en el hígado parta de 15 % en peso, el nivel de grasa en el hígado después del tratamiento es inferior a 14 % en peso, preferentemente inferior a 12 % en peso y deseablemente inferior a 10 % en peso.

Habitualmente, el sujeto presenta sobrepeso y/o sufre de hígado graso.

Convenientemente, el compuesto de la invención, preferentemente monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato-(*R*)-1,3-butanodiol, se ingiere a un nivel de por lo menos 100 mg por kilogramo de peso corporal de cetonas al día. Deseablemente, el cuerpo cetónico o éster de cuerpo cetónico se ingiere a un nivel adecuado para proporcionar un nivel de cetonas en plasma sanguíneo de por lo menos 0,1 mM, preferentemente de por lo menos 0,2 mM, más preferentemente de por lo menos 1 mM y óptimamente de por lo menos 2 mM. Convenientemente, el cuerpo cetónico o éster de cuerpo cetónico se ingiere a un nivel para que el nivel de cetonas en plasma sanguíneo no exceda 20 mM, convenientemente para que no exceda 10 mM o 8 mM, y podría no exceder de 5 mM.

El nivel en plasma sanguíneo de cetonas dependerá de la masa corporal del individuo y los presentes inventores han encontrado que la administración oral de monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato-(*R*)-1,3-butanodiol de por lo menos 300 mg por kilogramo de peso corporal proporciona una concentración en plasma sanguíneo de (*R*)-3-hidroxibutirato de aproximadamente 1,5 mM y la administración a 500 mg/kg proporciona por lo menos 3 mM de (*R*)-3-hidroxibutirato. A una dosis de 1 g/kg de peso corporal del sujeto, la concentración en sangre de (*R*)-3-hidroxibutirato es convenientemente de por lo menos 4 mM, preferentemente de 5 mM. Tras la administración oral de monoéster de 1,5 g/kg de peso corporal del sujeto, la concentración en sangre de (*R*)-3-hidroxibutirato es convenientemente de por lo menos 7 mM, preferentemente de 8 mM, especialmente de por lo menos 9 mM. Un régimen de administración comprende múltiples bebidas consumidas por separado.

Pueden determinarse los niveles en sangre de (*R*)-3-hidroxibutirato mediante kits de ensayo disponibles comercialmente, por ejemplo, el (*R*)-3-hidroxibutirato puede medirse en sangre completa mediante la utilización de un monitor manual y tiras de reactivo (Precision Xtra, Abbott Diabetes Care, Reino Unido).

El compuesto de la invención resulta adecuado para tratar sujetos que presentan un hígado graso, estén delgados,

con sobrepeso, obesos o mórbidamente obesos, es decir, un sujeto con un IMC inferior a 25, de entre 25 y 29,9, de entre 30 y 39 o de 40 o superior, respectivamente, para reducir el nivel de grasa hepática. El compuesto resulta adecuado para el tratamiento de sujetos que presentan diabetes o prediabetes para reducir el nivel de grasa hepática.

5 El compuesto de la invención puede utilizarse para tratar un sujeto sano para reducir el nivel de grasa hepática o para el tratamiento de un sujeto que presenta una enfermedad hepática, por ejemplo la enfermedad de hígado graso, incluyendo el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la esteatohepatitis alcohólica (EHA) y/o el hígado graso no alcohólico (HGNA).

10 De acuerdo con lo anterior, un aspecto de la invención proporciona un compuesto para la utilización en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la esteatohepatitis alcohólica (EHA) y el hígado graso no alcohólico (HGNA), en el que el compuesto se selecciona de entre:

- 15 (i) (*R*)-3-hidroxibutirato,  
(ii) un éster de (*R*)-3-hidroxibutirato,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En una realización no reivindicada, el compuesto también puede seleccionarse de un oligómero que puede obtenerse mediante polimerización de fracciones de (*R*)-3-hidroxibutirato.

Habitualmente, el sujeto que presenta un hígado graso o enfermedad de hígado graso presenta sobrepeso, es obeso o mórbidamente obeso, por ejemplo el sujeto presenta un IMC de entre 25 y 29,9 (sobrepeso), un IMC de entre 30 y 25 39,9 (obeso) o un IMC de 40 o superior (mórbidamente obeso). La invención es particularmente aplicable a sujetos varones con una circunferencia de la cintura de 94 cm y a sujetos femeninos con una circunferencia de la cintura de 80 cm o superior.

30 Los compuestos de la invención pueden incluirse dentro de composiciones nutricionales. Convenientemente, la composición nutricional comprende agua y una fuente de (*R*)-3-hidroxibutirato. Preferentemente, la composición comprende un éster de (*R*)-3-hidroxibutirato, un saborizante y opcionalmente uno o más de entre una proteína, carbohidrato, azúcares, grasa, fibra, vitaminas y minerales. Convenientemente, el saborizante puede comprender un saborizante a base de frutas. En una realización, el saborizante es convenientemente amargo, por ejemplo, café, chocolate y arándano rojo. Puede combinarse un saborizante amargo con otros saborizantes, tales como saborizantes 35 a base de frutas, por ejemplo pomelo, frambuesa y arándano rojo.

Las composiciones útiles en la invención pueden comprender mezclas de isómeros de los compuestos mencionados anteriormente.

40 La composición es convenientemente aceptable organolépticamente. Para los presentes inventores la expresión "organolépticamente aceptable" se refiere a que la composición debe poseer propiedades sensoriales aceptables de sabor, color, textura y olor.

45 La composición puede comprender un triglicérido de cadena intermedia (TCI). En caso de estar presente, el triglicérido de cadena intermedia preferentemente comprende un triglicérido de cadena intermedia que presenta la fórmula  $\text{CH}_2\text{R}_a - \text{CH}_2\text{R}_b - \text{CH}_2\text{R}_c$  en la que  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  y  $\text{R}_c$  son ácidos grasos con 5 a 12 átomos de carbono. Convenientemente,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  y  $\text{R}_c$  son ácidos grasos que contienen un esqueleto de seis carbonos (tri-C6:0), ya que se informa de que los tri-C6:0 TCI son absorbidos muy rápidamente en el tracto gastrointestinal.

50 La composición de la invención puede comprender L-carnitina o un derivado de la misma. Entre los ejemplos de derivados de L-carnitina se incluyen decanoílcarnitina, hexanoílcarnitina, caproílcarnitina, lauroílcarnitina, octanoílcarnitina, estearoílcarnitina, miristoílcarnitina, acetil-L-carnitina, O-acetil-L-carnitina y palmitoílcarnitina. En el caso de que se utilice una carnitina, convenientemente la composición de la invención comprende: i) un cuerpo cetónico, preferentemente un monoéster de cetona, más preferentemente un monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato, y ii) 55 L-carnitina o un derivado de L-carnitina, y opcionalmente un TCI.

En el caso de que se utilice TCI y L-carnitina o su derivado, convenientemente el TCI se emulsiona con la carnitina. Preferentemente se combinan 10 a 500 g de TCI emulsionado con 10 a 2000 mg de carnitina, por ejemplo 50 g de TCI (95 % triC8:0) emulsionados con 50 g de monoglicéridos y diglicéridos combinados con 500 mg de L-carnitina. 60 Preferentemente, el nivel de la fuente de (*R*)-3-hidroxibutirato es superior al nivel del TCI.

Las composiciones según la invención pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada, incluyendo un sólido, por ejemplo unos polvos, comprimido, barrita, producto de confitería o un gránulo, un líquido, por ejemplo una bebida, un gel, una cápsula o cualquier otra forma de producto convencional. La composición puede ser un producto alimentario, 65 complemento alimentario, suplemento dietético, alimento funcional o un nutracéutico o un componente del mismo.



Entre los ejemplos de productos alimentarios en los que puede incorporarse la composición como un aditivo se incluyen barritas de refrigerio, cereales, confitería y formulaciones probióticas, incluyendo yogures. Entre los ejemplos de bebidas se incluyen refrescos, bebidas alcohólicas, bebidas energéticas, mezclas de bebida en polvo, bebidas nutricionales y té herbales para infusión o mezclas herbales para decocción en agua.

Un nutraceutico es un ingrediente alimentario, suplemento alimentario o producto alimentario, que se considera que proporciona un beneficio médico o de salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades. En general, se adapta específicamente un nutraceutico para proporcionar un beneficio de salud al consumidor. Un nutraceutico habitualmente comprende un micronutriente, tal como una vitamina, mineral, hierba o fitoquímico a un nivel más elevado que el que se encontraría en un producto alimentario normal correspondiente. Dicho nivel habitualmente se selecciona para optimizar el beneficio de salud pretendido del nutraceutico al tomarlo como una sola ración o como parte de un régimen dietético o curso de terapia nutricional.

El compuesto de la invención habitualmente se formula en forma de un nutraceutico.

En el caso de que se encuentre en forma sólida, la composición convenientemente comprende por lo menos 5 % en peso del compuesto de la invención, que preferentemente es un éster, más preferentemente por lo menos 10 % en peso y hasta 95 % en peso de la composición. Aunque un nivel de entre 15 % y 30 % en peso de una composición seca puede resultar adecuado, por ejemplo en el caso de que la composición sea unos polvos secos destinados a la utilización con un líquido para producir una composición líquida, una forma de barrita o producto sólido convenientemente comprende entre 30 % y 95 %, especialmente de entre 50 % y 95 % en peso de la composición.

En el caso de que la composición se encuentre en forma sólida, la composición puede comprender, además, uno o más de los componentes siguientes.

- un diluyente, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata,
- un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles,
- un agente ligante, por ejemplo, almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona,
- un agente desintegrante, tal como almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sódico,
- un agente efervescente,
- un colorante,
- un saborizante,
- un agente humectante, por ejemplo, lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos y/o
- un portador.

En el caso de que la composición se encuentre en forma líquida, la composición convenientemente comprende un compuesto de la invención a un nivel de por lo menos 1 %, por ejemplo de entre 3 % y 40 % en peso de la composición líquida, aunque puede ser superior, por ejemplo de hasta 50 % en peso de la composición, dependiendo de si la composición está destinada a tomarse como una sola dosis o en múltiples dosis más pequeñas, para alcanzar el nivel de cetonas en sangre deseado.

La composición en forma líquida puede comprender varios componentes líquidos, que se mezclan convenientemente entre sí o pueden comprender componentes líquidos o sólidos que se mezclan o se disuelven en el componente líquido según resulte apropiado. En una realización, una composición seca que comprende la cetona se diluye con un líquido adecuado, por ejemplo, agua, zumo de fruta, yogur o leche, preferentemente en una proporción de entre 1:1 y 1:10, más preferentemente de entre 1:3 y 1:7 de composición seca a líquido.

La composición puede proporcionarse, según se desee, en forma de un producto líquido en una forma lista para consumir o en forma de un concentrado o pasta adecuado para la dilución en el momento de uso. El diluyente para el uso con la composición líquida es preferentemente leche, zumo de fruta o agua.

Si se desea, la composición también puede proporcionarse en forma encapsulada, con la condición de que el material de encapsulación y la cantidad en la que se utilice resulten adecuados para el consumo humano seguro.

La invención proporciona, en un aspecto adicional, un kit que comprende un compuesto según el primer aspecto de la invención, preferentemente un éster o una composición según la invención, y un monitor de cetonas, y opcionalmente instrucciones sobre el nivel de producto que debe consumirse por unidad de peso corporal y un régimen de dosis para reducir el nivel de grasa hepática. Convenientemente, el usuario consume el producto y después puede someter a ensayo periódicamente su nivel de cetonas en plasma sanguíneo a fin de determinar si resulta necesaria la ingestión adicional de cetonas para alcanzar o mantener un nivel de cetonas deseado en el plasma sanguíneo.

Un aspecto de la invención proporciona compuesto de la invención tal como se ha definido anteriormente, en una composición farmacéutica, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se incluyen tanto ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, y ácidos orgánicos, tales como los ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Entre las bases farmacéuticamente aceptables se incluyen hidróxidos de metal alcalino (p. ej., sodio o potasio) y de metal alcalinotérreo (p. ej., calcio o magnesio) y bases orgánicas, tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de solvatos. El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una o más moléculas de un solvente. Dichos solvatos habitualmente son sólidos cristalinos que presentan una proporción molar sustancialmente fija de soluto y solvente. Entre los solventes representativos se incluyen, a título de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato.

Los compuestos de la invención contienen un centro quiral. De acuerdo con lo anterior, pueden utilizarse en la forma de una mezcla racémica, un enantiómero o una mezcla enriquecida en uno o más estereoisómeros. El alcance de la invención tal como se describe y reivindica comprende las formas racémicas de los compuestos de la invención, así como los enantiómeros individuales y mezclas enriquecidas en un estereoisómero.

Se apreciará que la expresión "o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos" pretende incluir todas las permutaciones de sales y solvatos, tales como solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención.

La composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención mezclado con uno o más diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Aunque los compuestos de la presente invención (incluyendo sus sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables) pueden administrarse solos, generalmente se administrarán en mezcla con un portador, excipiente o diluyente farmacéutico, particularmente para la terapia humana. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para el uso humano o animal en medicina humana y veterinaria.

Pueden encontrarse ejemplos de dichos excipientes adecuados para las diversas formas diferentes de composiciones farmacéuticas indicadas en la presente memoria en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2a edición, (1994), editado por A Wade y PJ Weller.

Las composiciones de la invención (tanto farmacéuticas como nutricionales) pueden comprender un adsorbente que resulta farmacéuticamente aceptable. Convenientemente, el adsorbente adsorbe el compuesto de la invención dentro o sobre el adsorbente. Ventajosamente, el usuario experimenta el sabor del compuesto (que puede ser desagradable al paladar) en menor grado de lo que lo experimentaría al consumir esa misma composición sin el adsorbente. Preferentemente, el adsorbente comprende una malla o huecos capaces de retener el compuesto de la invención. Pueden utilizarse cualesquiera adsorbentes utilizados o conocidos en los productos alimentarios. Entre los ejemplos de adsorbentes adecuados se incluyen un hidrogel de polímero, por ejemplo, un polímero de un homopolímero o copolímero de policarboxilato entrecruzado, un clatrato, un oligosacárido cíclico, por ejemplo, ciclodextrinas, y leche en polvo. El adsorbente puede encontrarse presente en cualquier nivel deseado según la formulación particular y puede constituir entre 5 % y 80 % en peso de la composición, por ejemplo entre 10 % y 50 %.

Habitualmente, el sujeto de la invención es un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

Habitualmente, la utilización de la invención implica administrar compuestos por vía oral, parenteral o intravenosa. La administración oral resulta preferente.

La presente invención proporciona, además, un compuesto, tal como se define en la presente memoria, en una forma sustancialmente pura o asociado a uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para la utilización en un método de reducción de la grasa hepática en un sujeto.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "forma sustancialmente pura" se refiere habitualmente a un compuesto con una pureza de 50 % o superior, preferentemente de 75 % o superior, más preferentemente de 90 % o superior, todavía más preferentemente de 95 % o superior, y lo más preferentemente, de 99 % o superior.

El ejemplo a continuación es ilustrativo de la invención.

**EJEMPLO**

La invención se describe en referencia al ejemplo siguiente.

5 *Ejemplo - espectroscopía de resonancia magnética de  $^1\text{H}$  (ERM) del hígado*

Se sometieron a un escaneo de ERM- $^1\text{H}$  tres sujetos obesos (IMC:  $33 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ ) y siete sujetos delgados (IMC  $23 \pm 2 \text{ kg/m}^2$ ), de edades, género y duración de la diabetes, tratamiento y HBA1c correspondientes, para la cuantificación de la esteatosis hepática.

10 Se pesó a todos los sujetos y se sometieron a un régimen de tratamiento durante cinco días en el que cada sujeto consumió tres bebidas al día que contenían 0,393 g/kg de peso corporal de monoéster de (*R*)-3-hidroxitirato-*R*-1,3-butanodiol, preparado hasta alcanzar un volumen final de 3,3 ml/kg de peso corporal. La Tabla 1, a continuación, muestra la formulación de la bebida.

15 Tabla 1

	Tamaño de lote (g)	2,9				
Proveedor	Ingrediente	% en agua saborizada	g/lote en agua saborizada	g/lote en producto final	Total (g) en muestras clínicas	g/lote en agua saborizada
	Cetonas (deltaG)			0,4	6	
	Agua sin gas	99,27	2,93	2,9	47	1244,26
	Sucralosa	0,022	0,00			0,28
	Ace K	0,016	0,00			0,20
	Ácido cítrico	0,139	0,00			1,74
Chr Hans.	Amarillo ColourFruit 400 WWS	0,200	0,01			2,50
Symrise	saborizante naranja (650685)	0,179	0,01			2,24
Symrise	saborizante de piña (651743)	0,179	0,01			2,24
	TOTAL	100,00	2,95	3,3	53	1253

20 No se pidió a los sujetos que cambiaran su dieta habitual, pero que mantuvieran un diario de su dieta.

Los sujetos perdieron 1,3 kg a lo largo del periodo de cinco días, con independencia de su peso corporal inicial. Se muestran los resultados de pérdida de peso en la figura 1. La pérdida de peso en los 7 sujetos delgados (figura 1a) y en los 3 sujetos obesos (figura 1b) fue la misma: 1,3 kg, tras beber 393 mg/kg de peso corporal de monoéster de (*R*)-3-hidroxitirato-(*R*)-1,3-butanodiol ( $\Delta\text{G}^\circ$ ) 3 veces al día durante 5 días.

25 Se llevó a cabo una EMR- $^1\text{H}$  hepática en cada sujeto al inicio y al final de los 5 días con el fin de determinar el cambio en el nivel de grasa hepática. Las mediciones de EMR- $^1\text{H}$  se llevaron a cabo en un Siemens Tim Trio de 3 T utilizando una bobina de cuerpo completa y bobinas en fase de 6 canales en la parte anterior y de 24 canales en la parte posterior para la recepción de la señal. Para obtener la EMR- $^1\text{H}$  hepática, se posicionó un vóxel de 8 ml (2x2x2) en el hígado, evitando las estructuras biliares vasculares gruesas y los depósitos de tejido adiposo. Se obtuvieron los espectros, con y sin supresión de agua, para calcular el contenido hepático de triglicéridos como porcentaje respecto al agua (triglicéridos/agua x 100). Se implementó una secuencia de pulsos de calibración con el fin de evaluar el factor de escalado del pulso de supresión de agua óptimo. Se combinaron las señales de bobina individuales en Matlab utilizando módulos escritos específicamente al efecto. Los escaneos con supresión de agua se promediaron constructivamente, incluyendo la corrección de la frecuencia. Se cuantificaron los espectros utilizando el algoritmo de ajuste espectroscópico AMARES (por sus siglas en inglés, método avanzado de ajuste espectroscópico exacto, robusto y eficiente) Se analizaron los picos de metabolitos (incluyendo lípidos/triglicéridos) y se utilizaron los conocimientos previos para todas las localizaciones de pico mediante la utilización de restricciones suaves. Todos los picos se ajustaron utilizando formas de línea lorentzianas.

40 **Resultados**

Los resultados de pérdida de peso (figura 1) demuestran que la invención permite que tanto sujetos sanos como obesos pierdan peso. En los sujetos delgados, no se observó pérdida de grasa hepática (2,3 % y 2,5 %). Los niveles

de triglicéridos hepáticos en los sujetos obesos cayeron aproximadamente un 3,4 % (17,5 % a 14,5 %) en 5 días. Los resultados se representan gráficamente en la figura 2, junto con imágenes de un hígado normal/magro y un hígado graso. Se observará la presencia de islotes de grasa en la imagen del hígado graso.

- 5 La figura 2a muestra una reducción del nivel de grasa hepática de 3,4 % en los 3 sujetos obesos, sin pérdida de grasa hepática en los 7 sujetos delgados tras beber 393 mg/kg de peso corporal de monoéster de (*R*)-3-hidroxi butirato-(*R*)-1,3-butanodiol ( $\Delta G^{\circ}$ ) 3 veces al día durante 5 días. La figura 2b ilustra la histología de un hígado normal y de un hígado graso, con un diagrama de cada uno. Se observan claras diferencias en la histología de estas muestras.
- 10 Se muestran ejemplos representativos de espectros de EMR- $^1H$  en un sujeto delgado y un sujeto obeso en las figuras 3a y 3b. La figura 3a muestra el espectro de RM- $^1H$  de un sujeto delgado con un nivel de triglicéridos hepáticos de 2,6 %. Se muestra un espectro de resonancia magnética de  $^1H$  de un hígado normal (panel inferior) que muestra el ajuste del espectro para la cuantificación de la grasa hepática (3 paneles superiores).
- 15 La figura 3b muestra el espectro de RM- $^1H$  de un sujeto obeso con un nivel de triglicéridos hepáticos de 16,1 %. Se muestra un espectro de resonancia magnética de  $^1H$  de un hígado graso (panel inferior) que muestra el ajuste del espectro para la cuantificación de la grasa hepática (3 paneles superiores).

Tal como puede observarse, puede utilizarse la RM- $^1H$  para diagnosticar hígado graso en los sujetos.

20

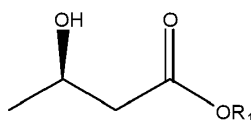
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto para la utilización en la prevención o tratamiento de un trastorno de hígado graso mediante la reducción del nivel de grasa hepática en un sujeto, en el que el compuesto se selecciona de entre:

- (i) (*R*)-3-hidroxi butirato y  
(ii) un éster de (*R*)-3-hidroxi butirato,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto para la utilización según la reivindicación 1, en el que el éster de (*R*)-3-hidroxi butirato es un compuesto de la fórmula general I:



(I)

en la que:

- R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el grupo alquilo porta hasta cinco sustituyentes -OR<sub>2</sub>, en donde R<sub>2</sub> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o en donde -OR<sub>2</sub> representa una fracción (*R*)-3-hidroxi butirato, o
- R<sub>1</sub> es una fracción derivada de un alcohol HOR<sub>1</sub>, en el que dicho alcohol es un azúcar.

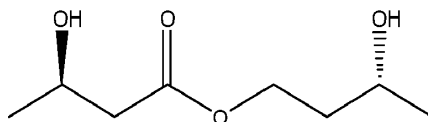
3. Compuesto para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en el que el trastorno de hígado graso es una enfermedad de hígado graso, preferentemente seleccionada de entre enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), esteatohepatitis alcohólica (EHA) o hígado graso no alcohólico (HGNA).

4. Compuesto para la utilización según cualquier reivindicación anterior para la utilización en la prevención o el tratamiento de un trastorno de hígado graso en un sujeto, en el que la dosis administrada en el sujeto es superior a 100 mg/kg al día, preferentemente superior a 300 mg/kg al día.

5. Compuesto para la utilización según la reivindicación 2 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4 en caso de ser dependientes de la reivindicación 2, en el que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes -OR<sub>2</sub>, preferentemente en el que R<sub>2</sub> es H o en el que R<sub>1</sub> presenta la fórmula CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>(OH) o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>.

6. Compuesto para la utilización según la reivindicación 2 o cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 en caso de ser dependientes de la reivindicación 2, en el que R<sub>1</sub> es una fracción derivada de un alcohol HOR<sub>1</sub>, en el que dicho alcohol es un azúcar seleccionado de entre altrosa, arabinosa, dextrosa, eritrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, lactosa, lixosa, manosa, ribosa, ribulosa, sucrosa, talosa, treosa y xilosa.

7. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un monoéster de (*R*)-3-hidroxi butirato de (*R*)-1,3-butanodiol de fórmula:



8. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto está destinado a la utilización en el tratamiento de un sujeto que sufre de un hígado graso.

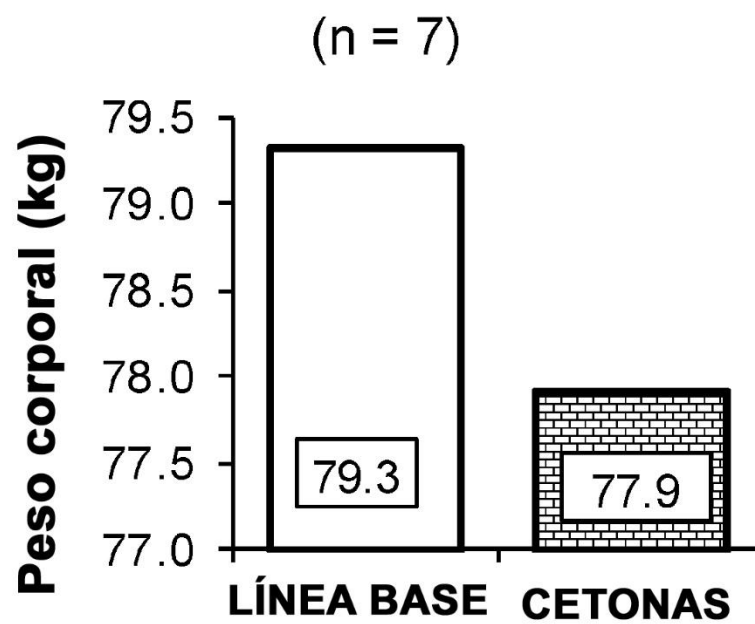
9. Compuesto para la utilización según la reivindicación 8, en el que el sujeto presenta hígado graso de más de 5 % en peso medido mediante espectroscopía de resonancia magnética (ERM) de <sup>1</sup>H.

10. Compuesto para la utilización según cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto puede administrarse en el sujeto por lo menos una vez al día y el nivel de grasa en el hígado se reduce en por lo menos 5 puntos porcentuales en peso del hígado cinco días después del primer tratamiento en comparación con el nivel de grasa en el hígado antes del primer tratamiento.

11. Compuesto para la utilización según cualquier reivindicación anterior para la utilización en el tratamiento de un sujeto que presenta sobrepeso (con un IMC comprendido en el intervalo de entre 25 y menos de 30), obeso (con un IMC comprendido en el intervalo de entre 30 y menos de 40) o mórbidamente obeso (con un IMC de 40 o superior).
12. Compuesto para la utilización según cualquier reivindicación anterior, en el que el sujeto es diabético o prediabético.
13. Composición farmacéutica para la utilización en la prevención o tratamiento de un trastorno de hígado graso mediante la reducción del nivel de grasa hepática que comprende un compuesto tal como se ha definido en cualquier reivindicación anterior y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Composición nutricional para la utilización en la prevención o el tratamiento de un trastorno de hígado graso mediante la reducción del nivel de grasa hepática, que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y que, opcionalmente, comprende, además, agua y uno o más de entre un saborizante, una proteína, un carbohidrato, azúcares, grasa, fibra, vitaminas y minerales.
15. Composición nutricional para la utilización según la reivindicación 14, que comprende, además, un triglicérido de cadena intermedia, preferentemente en el que el triglicérido de cadena intermedia presenta la fórmula  $\text{CH}_2\text{R}_a\text{-CH}_2\text{R}_b\text{-CH}_2\text{R}_c$ , en la que  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  y  $\text{R}_c$  son ácidos grasos que presentan 5 a 12 átomos de carbono.

Figura 1

## Pérdida de peso



## Pérdida de peso

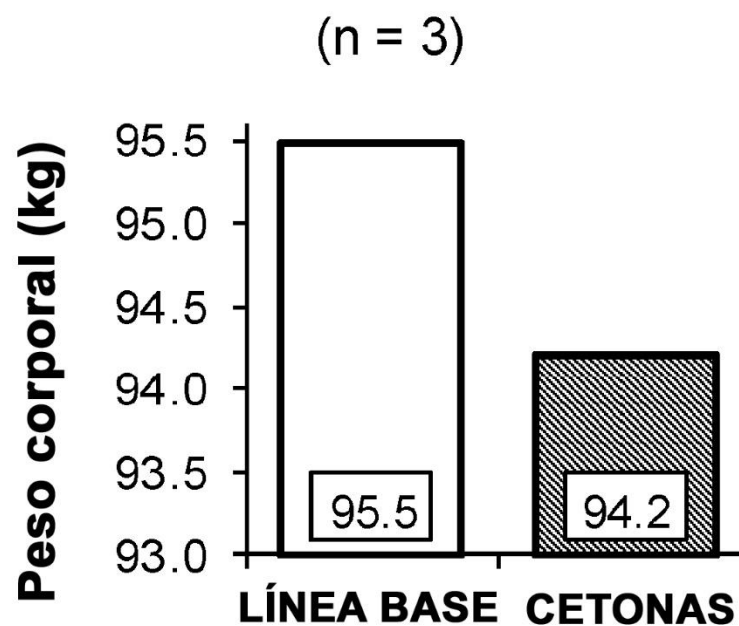


Figura 2

Figura 2a

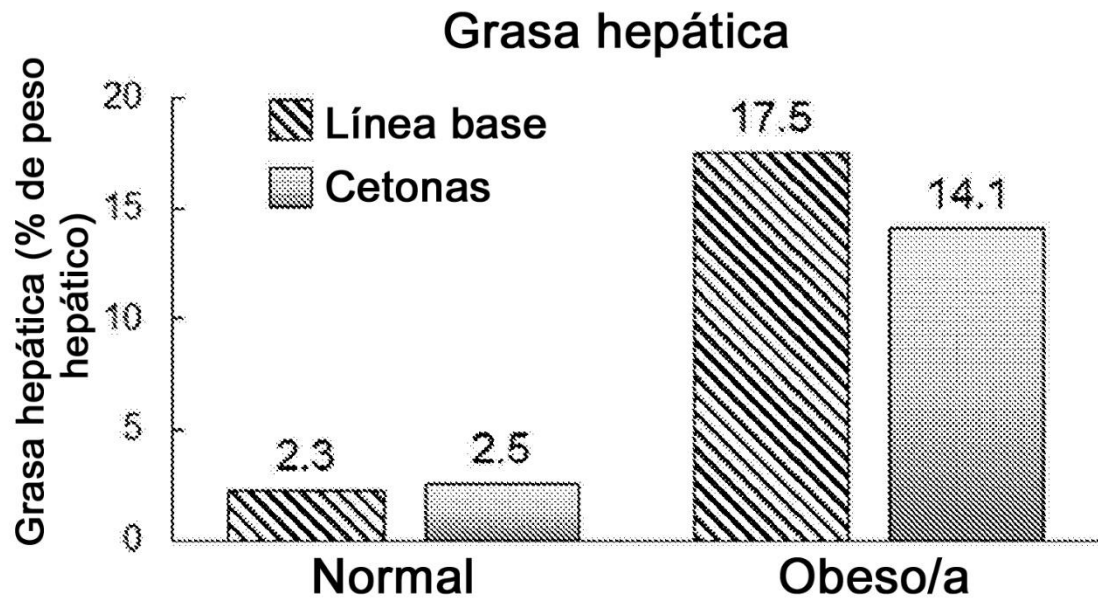


Figura 2b

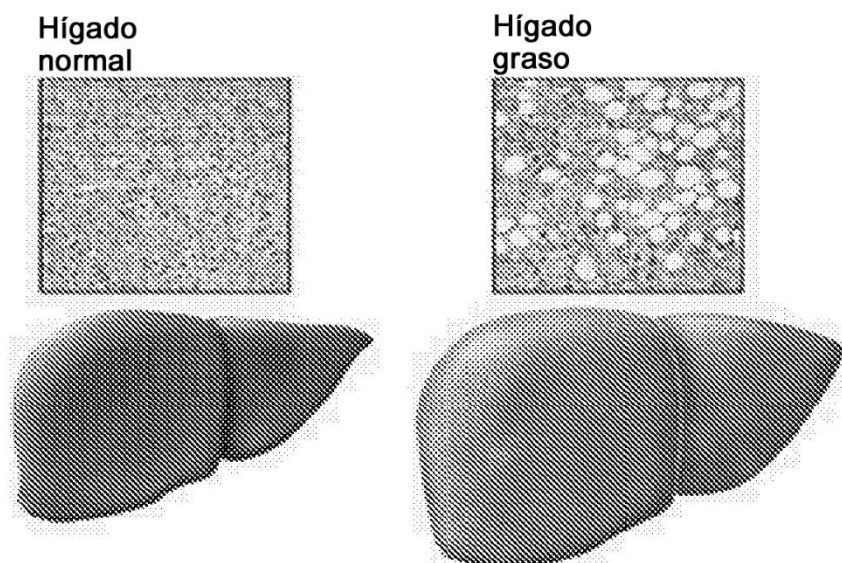




Figura 3

Figura 3a

Residuo

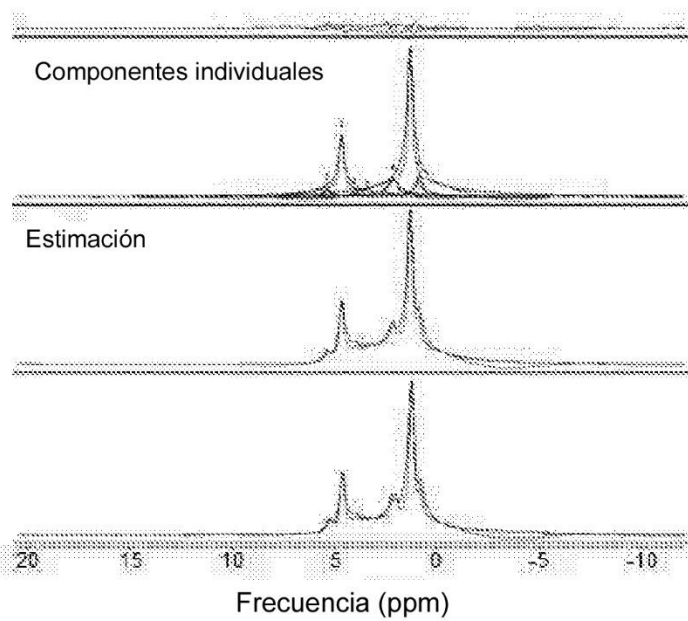


Figura 3b

Residuo

