

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 014 285**

51 Int. Cl.:

A61K 31/22 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2019** **PCT/GB2019/051532**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2019** **WO19234402**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2019** **E 19730484 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2024** **EP 3801490**

54 Título: **Compuestos para la utilización en la caquexia del cáncer**

30 Prioridad:

04.06.2018 GB 201809113

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

21.04.2025

73 Titular/es:

TDELTAS LIMITED (100.00%)
30 Upper High Street
ThameOxfordshire OX9 3EZ, GB

72 Inventor/es:

CLARKE, KIERAN y
HESPEL, PETER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 014 285 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 para la utilización en la caquexia del cáncer

5 Campo de la Invención

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Se refiere a compuestos para la utilización en la prevención o tratamiento de la caquexia en un sujeto, específicamente la caquexia asociada al cáncer.

10 Antecedentes de la invención

La caquexia del cáncer es un síndrome de desgaste que sufren los pacientes con cáncer y que se caracteriza por la pérdida de peso, anorexia, astenia y anemia. Lleva a una pérdida involuntaria de músculo en los pacientes. La caquexia afecta negativamente la capacidad del paciente para combatir infecciones y soportar el tratamiento de quimioterapia y radioterapia. En consecuencia, el cuerpo del paciente comienza a consumirse.

La reducción en la ingesta de alimentos (a <1.500 kcal/día), junto con una pérdida de peso de 10 % o superior y una respuesta inflamatoria sistémica se consideran parámetros pronósticos de la caquexia del cáncer. La pérdida de peso no se puede revertir con suplementos nutricionales. En última instancia, la caquexia del cáncer puede llevar a la muerte, en donde los pacientes fallecen cuando hay una pérdida de 25 % a 30 % del peso corporal total.

El mecanismo involucrado en la caquexia del cáncer aparentemente es complejo y multifactorial. Entre las modalidades de tratamiento en la actualidad se incluyen estimulantes del apetito y medicamentos contra las moléculas y mediadores de señalización de la caquexia, que ayudan a prevenir y tratar la pérdida de peso.

Las dietas cetogénicas son bien conocidas y se han utilizado ampliamente para tratar el cáncer, tal como se discute en la patente anterior, n.º US 9.801.903. En general, la dieta cetogénica se caracteriza por un alto contenido de grasas, un contenido de proteínas moderado a bajo y un contenido muy bajo de carbohidratos. El uso de una dieta cetogénica en el cáncer ha mostrado resultados potencialmente prometedores, pero inconsistentes (Oliveira et al., J. Acad. Nutr. Diet, 2017 "A nutritional perspective of ketogenic diet in cancer: A narrative review"). El uso de una dieta cetogénica se basa en la teoría subyacente de la terapia metabólica con diana en el metabolismo energético anormal de las células cancerosas. El estado cetogénico restringe la disponibilidad de glucosa y deteriora la glucólisis en las células cancerosas, a la vez que proporciona fuentes de energía alternativas para las células sanas. Lo anterior seleccionadamente mata de hambre a las células cancerosas, sin perjudicar las células normales.

Woolf et al., Front. Mol. Neurosci., nov. 2016, vol. 9, artículo 122: "Tumour metabolism, the ketogenic diet and β -hydroxybutyrate: Novel approaches to adjuvant brain tumour therapy" dan a conocer que la dieta cetogénica podría ser una terapia anticáncer prometedora. El documento discute cómo se ha mostrado que la dieta cetogénica reduce la angiogénesis, la inflamación, el edema peritumoral, así como la migración e invasión tumoral. Además, la dieta puede mejorar la eficacia de la radiación y la quimioterapia en un modelo de ratón del glioma, incrementando de esta manera la supervivencia. Además, el artículo discute cómo los cuerpos cetónicos poseen efectos antitumorales, y por lo tanto, que la suplementación con cetonas podría resultar eficaz contra algunas enfermedades cuando se utilizan solas.

Se han llevado a cabo intentos para revertir la caquexia y privar selectivamente a un tumor de sustratos metabólicos para la producción de energía mediante la alimentación con una dieta cetogénica. Por ejemplo, Tisdale et al., Br. J. Cancer (1987) vol. 56, páginas 39 a 43 han intentado revertir la caquexia utilizando una dieta basada en diferencias metabólicas entre los tejidos tumorales y del huésped, que tiene el objetivo de alimentar selectivamente al huésped a expensas del tumor.

El documento n.º GB2517088A da a conocer la utilización de ésteres de cuerpo cetónico para tratar la degradación muscular. La caquexia se menciona en dicha publicación, pero la caquexia del *cáncer* no se divulga específicamente.

Existen referencias contradictorias en la literatura sobre si los pacientes con cáncer que sufren de caquexia deberían seguir una dieta cetogénica. Es conocido que las células tumorales presentan una tasa elevada de consumo de glucosa, que muestran tasas aumentadas de glucólisis aeróbica y que son susceptibles a la privación de carbohidratos. Además, muchos tumores carecen de determinados enzimas mitocondriales clave y, por lo tanto, han perdido en gran medida la capacidad de utilizar grasa o cuerpos cetónicos para la producción de energía. Por lo tanto, se cree que la sustitución de la glucosa por cuerpos cetónicos reduce el suministro de energía al tumor, al tiempo que mantiene el suministro de energía para el huésped. Por otro lado, hay cierta preocupación de que los pacientes de cáncer puedan perder peso en exceso con una dieta cetogénica.

Se entiende generalmente que la expresión "cuerpos cetónicos" comprende tres compuestos: D- β -hidroxibutirato, acetoacetato y acetona. El D- β -hidroxibutirato también es conocido como β HB o (R)-3-hidroxibutirato. Los cuerpos cetónicos son producidos por el hígado a partir de ácidos grasos durante períodos de baja ingesta de alimentos.

El documento n.º WO2004/108740 da a conocer suplementos nutricionales y composiciones terapéuticas que comprenden derivados de (R)-3-hidroxibutirato. Las composiciones dadas a conocer en dicho documento pueden utilizarse para tratar tumores, particularmente tumores cerebrales, tales como el astrocitoma. El tratamiento de la caquexia del cáncer no se menciona.

Shukla et al., Cancer Metab. (2014), vol. 2, página 18, "Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia" dan a conocer el tratamiento de la caquexia del cáncer de páncreas utilizando las sales cetónicas, hidroxibutirato sódico y acetoacetato de litio. Se muestra una reducción del crecimiento tumoral y la inhibición de la pérdida de peso muscular y corporal. Se utilizaron grandes cantidades de sales cetónicas, que resultarían peligrosas si se utilizasen *en vivo*.

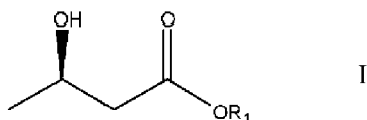
Kenneth C. et al. (American Journal of Clinical Nutrition (1988), 47(1), 42-48) muestran un aumento en el peso corporal en pacientes con cáncer caquéticos alimentados con una dieta cetogénica alta en grasas que contiene triglicéridos de cadena media suplementados con D-3-hidroxibutirato de arginina.

La administración de sales de cetonas no puede utilizarse para incrementar las concentraciones de β HB o AcAc a niveles apropiados en seres humanos (por ejemplo, comprendidos en el intervalo de 10 a 20 mM en sangre), ya que tales niveles de sal podrían llevar a acidosis, hipertensión y/o insuficiencia renal. Resultaría imposible para un ser humano ingerir la cantidad requerida de sal sin superar con creces las dosis diarias recomendadas de sal. El malestar gastrointestinal y la hipertensión son a menudo consecuencia de la ingesta elevada de sal.

De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad de tratamientos nuevos y eficaces para el tratamiento de la caquexia del cáncer en un sujeto.

Descripción resumida de la Invención

Por lo tanto, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto para la utilización en la prevención o el tratamiento de la caquexia del cáncer en un sujeto, donde el compuesto presenta la fórmula general I:

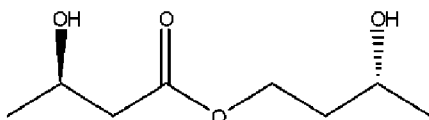


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

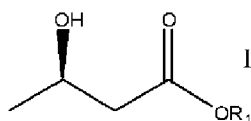
- R_1 es un grupo alquilo C_1 - C_6 , que porta hasta cinco sustituyentes $-OR_2$, donde R_2 representa hidrógeno, o alquilo C_1 - C_6 o donde $-OR_2$ representa una fracción (R)-3-hidroxibutirato, o
- R_1 es una fracción derivada de un alcohol HOR_1 , en donde dicho alcohol es un azúcar.

La presente invención proporciona, en un segundo aspecto, un compuesto que es (R)-1,3-butanodiol monoéster de (R)-3-hidroxibutirato de fórmula:



para la utilización en el tratamiento del cáncer en un sujeto.

La presente invención proporciona, en un tercer aspecto, un compuesto para la utilización en el tratamiento de cáncer en un sujeto, en donde el compuesto es de fórmula general I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

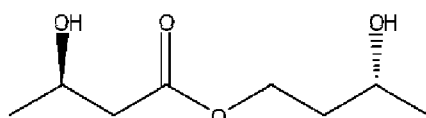
- R_1 es un grupo alquilo C_1-C_6 , que porta hasta cinco sustituyentes $-OR_2$, donde R_2 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 o donde $-OR_2$ representa una fracción (*R*)-3-hidroxibutirato, o
- R_1 es una fracción derivada de un alcohol HOR_1 , en donde dicho alcohol es un azúcar,

en una hora después de la administración del compuesto, las concentraciones en sangre de (*R*)-3-hidroxibutirato en el sujeto están comprendidas en el intervalo de entre 1 y 20 mM.

Entre las realizaciones adicionales de la invención se incluyen:

Los compuestos reivindicados para la utilización en un método de tratamiento de la caquexia del cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general I tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos reivindicados para la utilización en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de (*R*)-1,3-butanodiol monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato de fórmula:



Los compuestos reivindicados para la utilización en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I tal como se ha definido anteriormente, donde una hora después de la administración del compuesto, los niveles de (*R*)-3-hidroxibutirato en sangre del sujeto están comprendidos en el intervalo de entre 1 y 20 mM.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el tiempo de supervivencia de los ratones. (A) Curvas de supervivencia para los cinco grupos experimentales; (B) efecto principal de la condición de ejercicio, y (C) efecto principal de la condición nutricional.

La Figura 2 muestra (A) la ingesta de alimentos y (B) el peso corporal de los diferentes grupos experimentales.

La Figura 3 muestra los parámetros sanguíneos. (A) β HB en sangre y (B) niveles de glucosa en sangre para los diferentes grupos experimentales.

La Figura 4 muestra la actividad de carrera en rueda.

La Figura 5 muestra los pesos tumorales.

La Figura 6 muestra los pesos musculares: (A) tibial anterior (TA), (B) cuádriceps (QUAD) y (C) pesos de gastrocnemio (GAS) para los diferentes grupos experimentales.

La Figura 7 muestra la fuerza de agarre: (A) Fuerza de las extremidades delanteras y (B) fuerza de las extremidades traseras en el día 16 para los diferentes grupos experimentales, y

la Figura 8 muestra las propiedades contráctiles musculares medidas *in vitro* del músculo sóleo: la contracción máxima (A) y tétanos (B) del músculo sóleo para los diferentes grupos experimentales.

Descripción detallada de la invención

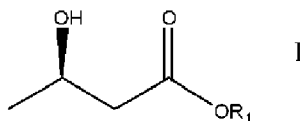
Los compuestos de la invención proporcionan una fuente de (*R*)-3-hidroxibutirato en el cuerpo del sujeto. De esta manera, los compuestos son ésteres de (*R*)-3-hidroxibutirato, que pueden ser descompuestos por esterasas en el cuerpo, formando (*R*)-3-hidroxibutirato.

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 a los sujetos para conseguir niveles elevados de cuerpos cetónicos. Sin embargo, la administración directa de sales o ácidos cetónicos puede resultar difícil y arriesgada bajo determinadas circunstancias, por lo que se ha propuesto el uso de ésteres como una alternativa preferida. Se ha dado a conocer la fabricación de ésteres cetónicos 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 etil-(*R*)-3-hidroxibutirato con un alcohol. Dicha reacción puede ser catalizada enzimáticamente. Por ejemplo, pueden hacerse reaccionar éster etílico de (*R*)-3-hidroxibutirato y (*R*)-1,3-butanodiol en presencia de lipasa inmovilizada bajo un vacío suave para eliminar el producto secundario de etanol resultante.

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



en la que:

- R_1 es un grupo alquilo C_1-C_6 , que porta hasta cinco $-OR_2$ sustituyentes,
- en donde R_2 representa hidrógeno, o C_1-C_6 alquilo o en donde $-OR_2$ representa una fracción (*R*)-3-hidroxibutirato, o
- R_1 es una fracción derivada de un alcohol HOR_1 , en donde dicho alcohol es un azúcar.

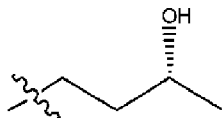
Normalmente, cero, uno o dos grupos $-OR_2$ representan una fracción (*R*)-3-hidroxibutirato. Preferentemente, solo cero o un grupo $-OR_2$ representa una fracción (*R*)-3-hidroxibutirato.

La fracción R_1 se deriva de un alcohol $HO-R_1$ correspondiente. El alcohol $HO-R_1$ puede ser, por ejemplo, un monoalcohol, un diol, un poliol o un azúcar.

Preferentemente, en la fórmula I, R_1 es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes $-OR_2$. Lo más preferentemente, R_1 es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes $-OR_2$, normalmente 1 o 2 sustituyentes OR_2 .

Preferentemente, R^2 es H.

Preferentemente, R_1 presenta la fórmula $-CH_2-CH(OH)-CH_2(OH)$ o $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_3$. En estos casos, R_1 es una fracción derivada de un alcohol $HO-R_1$ que corresponde al butanodiol y glicerol, respectivamente. El butanodiol puede ser 1,3-butanodiol racémico. Preferentemente, el alcohol $HO-R_1$ corresponde a R-1,3-butanodiol. En este caso, el grupo R_1 presenta la fórmula:



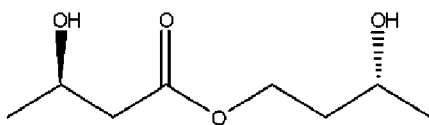
Preferentemente, el compuesto utilizado en el primer aspecto de la invención es un monoéster, es decir, en casos donde el alcohol $HO-R_1$ comprende más de un hidroxilo colgante, solo uno de ellos reacciona para formar una fracción hidroxibutirato. Los ésteres parciales son compuestos en los que el alcohol $HO-R_1$ comprende más de un hidroxilo colgante, y no todos ellos han reaccionado para formar una fracción hidroxibutirato.

Los presentes inventores han encontrado que el (*R*)-1,3-butanodiol monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato y los ésteres parciales de (*R*)-3-hidroxibutirato-glicerol proporcionan altos niveles circulantes de (*R*)-3-hidroxibutirato en la sangre. Además, estos ésteres proporcionan un nivel inesperadamente alto de absorción en el intestino, lo que permite alcanzar altas concentraciones en sangre de (*R*)-3-hidroxibutirato tras el consumo de una bebida.

De acuerdo con lo anterior, en una realización preferente, la invención proporciona un éster o éster parcial de hidroxibutirato, por ejemplo (*R*)-1,3-butanodiol monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato y glicerol éster parcial de (*R*)-3-hidroxibutirato para la utilización en el tratamiento de la caquexia del cáncer en un sujeto.

Resulta particularmente ventajoso el (*R*)-3-hidroxibutil-(*R*)-3-hidroxibutirato, ya que permite conseguir un gran aumento en sangre de (*R*)-3-hidroxibutirato con la ingestión oral de un volumen más pequeño de material que con cetonas racémicas. Un sujeto que ingiera este material es capaz de ingerir más fácilmente una cantidad adecuada de cetonas para proporcionar una respuesta fisiológica beneficiosa sin riesgo de molestias físicas (debidas, por ejemplo, a la ingesta de un gran volumen de líquido o a un sabor amargo/otro sabor desagradable). El (*R*)-3-hidroxibutil-(*R*)-3-hidroxibutirato también eleva las concentraciones de (*R*)-3-hidroxibutirato durante un período más largo que las sales cetónicas. Se requiere entonces una frecuencia menor de dosis para mantener niveles más altos de (*R*)-3-hidroxibutirato. Lo anterior también facilita el cumplimiento por parte del sujeto de los regímenes de dosificación.

De acuerdo con lo anterior, un compuesto particularmente preferente para la utilización en el primer aspecto de la invención es (*R*)-1,3-butanodiol monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato, 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_1 se deriva de un alcohol HOR_1 , donde dicho alcohol es un azúcar. El azúcar puede seleccionarse de altrosa, arabinosa, dextrosa, eritrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, lactosa, lixosa, manosa, ribosa, ribulosa, sacarosa, talosa, treosa y xilosa.

En los casos en que R_1 se obtiene de un alcohol HOR_1 , que es un poliol, el poliol puede seleccionarse de glicerol, sorbitol y xilitol.

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

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

La administración de los compuestos definidos anteriormente a un sujeto puede tratar o prevenir la caquexia en el sujeto, especialmente la caquexia en pacientes que padecen cáncer. Tal como se ha detallado anteriormente, la caquexia es un síndrome consuntivo que padecen los pacientes, caracterizado por la pérdida involuntaria de peso muscular. La "caquexia del cáncer" es un síndrome consuntivo que experimentan los pacientes que sufren de cáncer.

En el tratamiento de la caquexia del cáncer, la masa muscular del sujeto puede mantenerse o incrementarse. Por ejemplo, el compuesto o la composición definidos en la presente memoria pueden administrarse a un sujeto durante un período de tiempo en el que se incrementa la masa muscular en por lo menos 1 punto porcentual, preferentemente en por lo menos 3 puntos porcentuales y deseablemente en por lo menos 5 puntos porcentuales. Normalmente, el compuesto o la composición se administra al sujeto por lo menos una vez al día, por ejemplo, 1, 2 o 3 veces al día. La composición se administra generalmente al sujeto durante todo el tratamiento contra el cáncer y después de este.

Preferentemente, el peso corporal total del sujeto se mantiene o se incrementa durante la ingestión de la invención. En general, en la presente invención, se mantiene o se incrementa la ingesta normal de alimentos del sujeto.

Convenientemente, el compuesto o composición definida en la presente memoria, preferentemente (*R*)-1,3-butanodiol monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato, se ingiere a un nivel inferior a 100 mg por kilogramo de peso corporal de cetonas al día. Deseablemente, el compuesto se ingiere a un nivel adecuado para proporcionar una concentración de plasma sanguíneo de cetonas ((*R*)-3-hidroxibutirato) de por lo menos 0,1 mM, preferentemente por lo menos 0,2 mM, más preferentemente por lo menos 1 mM y óptimamente por lo menos 2 mM. En general, el nivel de plasma sanguíneo de (*R*)-3-hidroxibutirato se encuentra comprendido dentro del intervalo de 1 a 20 mM dentro de la hora posterior a la administración del compuesto. Convenientemente, el compuesto o la composición se ingiere a un nivel tal que la concentración de cetonas en sangre no exceda 20 mM, convenientemente que no exceda 10 mM o 8 mM y no puede exceder 5 mM.

La concentración en sangre de cetonas dependerá del peso corporal del individuo y los presentes inventores han encontrado que la administración oral de por lo menos 300 mg por kilogramo de peso corporal de (*R*)-1,3-butanodiol monoéster de (*R*)-3-hidroxibutirato proporciona una concentración en plasma sanguíneo de (*R*)-3-hidroxibutirato de aproximadamente 1,5 mM, y la administración de 500 mg/kg proporciona por lo menos 3 mM de (*R*)-3-hidroxibutirato. A una dosis de 700 mg/kg de peso corporal del sujeto, la concentración en sangre de (*R*)-3-hidroxibutirato es convenientemente de por lo menos 5 mM, preferentemente de 6 mM. Tras la administración oral de 1 g/kg de peso corporal del sujeto de monoéster, la concentración en sangre de (*R*)-3-hidroxibutirato es convenientemente de por lo menos 7 mM, preferentemente de por lo menos 8 mM, especialmente de por lo menos 9 mM. Un régimen de dosificación consiste en múltiples bebidas consumidas por separado.

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

La invención proporciona los compuestos reivindicados para la utilización en el tratamiento o prevención de las afecciones asociadas a caquexia, tal como la pérdida de masa muscular, la pérdida de peso y la pérdida de apetito.

En una realización adicional de la invención, la administración del compuesto o composición definida en la presente

memoria incrementa las propiedades de contractilidad muscular del sujeto. Lo anterior puede conducir ventajosamente a una mayor resistencia del sujeto.

En una realización adicional de la invención, durante el tratamiento de la caquexia, puede incrementarse el nivel de actividad del sujeto. De acuerdo con lo anterior, el sujeto puede sentir más deseo de participar en actividades físicas y volverse más activo durante el curso del tratamiento.

Durante el tratamiento de la caquexia, puede mejorarse la supervivencia del sujeto. De acuerdo con lo anterior, el sujeto puede vivir durante un período de tiempo más prolongado que sin el tratamiento.

En el tratamiento de la caquexia, podría suprimirse el crecimiento tumoral.

La masa muscular, las propiedades de contractilidad muscular, los niveles de actividad del sujeto, el crecimiento tumoral y la supervivencia del sujeto pueden medirse en mamíferos, por ejemplo, en ratones, mediante los métodos utilizados en los Ejemplos y en seres humanos utilizando bioimpedancia, calibradores corporales, monitores de actividad (por ejemplo, podómetros), exploraciones de rayos X de energía dual (DEXA, por sus siglas en inglés), exploraciones de TAC y escaneos de RM, etc.

El término "cáncer", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la afección fisiológica que se caracteriza habitualmente por un crecimiento celular no regulado, es decir, trastornos proliferativos. Entre los ejemplos de tales trastornos proliferativos se incluyen carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia.

Específicamente, la administración puede tratar la caquexia asociada al cáncer de colon.

El compuesto definido en la presente memoria puede administrarse junto con un carbohidrato. El carbohidrato puede ser, por ejemplo, un azúcar simple, tal como glucosa, fructosa o maltosa. El compuesto puede administrarse alternativamente (o adicionalmente) junto con proteínas o aminoácidos.

En una realización adicional de la invención, el compuesto (*R*)-1,3-butanodiol monoéster de (*R*)-3-hidroxiobutirato, también conocido como (*R*)-3-hidroxiobutil-(*R*)-3-hidroxiobutirato, se administra al sujeto en un método de tratamiento del cáncer.

El sujeto puede ser un animal, preferentemente un mamífero, por ejemplo, un ser humano.

En una realización, el compuesto, por ejemplo (*R*)-3-hidroxiobutil-(*R*)-3-hidroxiobutirato, no se utiliza para tratar el cáncer de hígado. Por ejemplo, el cáncer no es un carcinoma hepatocelular. Más particularmente, el compuesto no puede utilizarse para reducir la grasa hepática en un sujeto que sufre de carcinoma hepatocelular.

El compuesto de la invención puede no utilizarse en el tratamiento de un sujeto que sufre de enfermedad del hígado graso, incluyendo enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), esteatohepatitis alcohólica (EHA) e hígado graso no alcohólico (HGNA), cirrosis y carcinoma hepatocelular. Por ejemplo, el compuesto puede no estar destinado al uso para la reducción de la grasa hepática en estos sujetos.

Preferentemente, el cáncer es cáncer de colon.

El sujeto puede estar sufriendo de caquexia por cáncer, tal como se ha indicado anteriormente.

Los compuestos que resultan útiles en la invención pueden incluirse en composiciones nutricionales. Convenientemente, la composición nutricional comprende agua y una fuente de (*R*)-3-hidroxiobutirato. Preferentemente, la composición comprende un éster de (*R*)-3-hidroxiobutirato, un saborizante y opcionalmente uno o más de una proteína, carbohidratos, azúcares, grasas, 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. Puede combinarse un sabor amargo con otros saborizantes, tales como sabores a base de frutas, por ejemplo, pomelo, frambuesa y arándano.

Las composiciones de la invención pueden comprender mezclas de isómeros de los compuestos de la fórmula I comentados anteriormente.

La composición convenientemente es organolépticamente aceptable. Los presentes inventores utilizan la expresión "organolépticamente aceptable" para referirse a que la composición debe poseer propiedades sensoriales aceptables de sabor, color, textura y olor.

La composición de la invención puede comprender L-carnitina o un derivado de L-carnitina. Entre los ejemplos de derivados de la L-carnitina se incluyen decanoílcarnitina, hexanoílcarnitina, caproílcarnitina, lauroílcarnitina, octanoílcarnitina, estearoílcarnitina, miristoílcarnitina, acetil-L-carnitina, O-acetil-L-carnitina y palmitoíl-L-carnitina. En el caso de que se utilice una carnitina, convenientemente la composición de la invención comprende i) un cuerpo

cetónico, preferentemente un monoéster cetónico, más preferentemente un monoéster de (*R*)-3-hidroxi-butarato y ii) L-carnitina o un derivado de L-carnitina.

Las composiciones según la invención pueden presentarse en cualquier forma adecuada, incluyendo un sólido, por ejemplo, unos polvos, una tableta, una barra, un 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 alimenticio, un suplemento alimenticio, un alimento funcional o un nutracéutico o un componente de los mismos.

Entre los ejemplos de productos alimenticios en los que se puede incorporar la composición como aditivo se incluyen barras de cereales, cereales, confitería y formulaciones de probióticos entre las que se incluyen yogures. Entre los ejemplos de bebidas se incluyen refrescos, bebidas alcohólicas, bebidas energéticas, mezclas de bebidas en polvo, bebidas nutricionales y té de hierbas para infusión o mezclas de hierbas para decocción en agua.

Un nutracéutico es un ingrediente alimentario, un suplemento alimentario o un producto alimentario, que se considera que proporciona un beneficio médico o de salud, incluida la prevención y el tratamiento de enfermedades.

En general, un nutracéutico está específicamente adaptado para conferir un beneficio para la salud al consumidor. Un nutracéutico normalmente comprende un micronutriente, tal como una vitamina, mineral, hierba o fitoquímico a un nivel más alto que el que se encontraría en un producto alimentario regular correspondiente. Ese nivel se selecciona normalmente para optimizar el beneficio de salud previsto del nutracéutico cuando se toma ya sea como una porción única o como parte de un régimen dietético o curso de terapia nutricional.

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

En el caso de que presente forma sólida, la composición comprende convenientemente por lo menos 5 % en peso del compuesto de la invención, 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 destinado a la utilización con un líquido para producir una composición líquida, una barra sólida o forma de producto debe comprender convenientemente entre 30 % y 95 %, especialmente 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 siguientes componentes:

- 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 aglutinante, por ejemplo almidones, gomas arábigas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona,
- un agente desintegrante, tal como almidón, ácido alginico, 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 comprende convenientemente un compuesto definido en la presente memoria a un nivel de por lo menos 1 %, por ejemplo, de entre 3 % y 40 % en peso de la composición líquida, aunque puede ser mayor, por ejemplo, de hasta 50 % en peso de la composición, dependiendo de si la composición se pretende tomar como una sola dosis o en múltiples dosis más pequeñas para alcanzar el nivel deseado de cetonas en sangre.

La composición en forma líquida puede comprender varios componentes líquidos que se mezclan adecuadamente entre sí o pueden comprender componentes líquidos y sólidos que se mezclan o disuelven en el componente líquido según resulte apropiado. En una realización, una composición seca que comprende el compuesto definido anteriormente se diluye con un líquido adecuado, por ejemplo agua, zumo de fruta, yogur o leche, preferentemente en una proporción de 1:1 a 1:10, más preferentemente de 1:3 a 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 el consumo o en forma de un concentrado o pasta adecuada para la dilución durante el uso. El diluyente para la utilización con la composición líquida es preferentemente leche, zumo de fruta o agua.

Si se desea, la composición puede proporcionarse, además, en forma encapsulada, siempre que el material de encapsulación y la cantidad en que se utilice sean adecuados para el consumo humano seguro.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de la invención definidos anteriormente en una composición farmacéutica, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos utilizados en 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 el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico, como los ácidos orgánicos, tales como el ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico. Entre las bases farmacéuticamente aceptables se incluyen hidróxidos de metales alcalinos (p. ej., sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (p. ej., calcio o magnesio) y bases orgánicas, tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

Los compuestos utilizados en 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 solventes son típicamente sólidos cristalinos que presentan una relación molar de soluto y solvente sustancialmente fija. Entre los solventes representativos se incluyen, a modo 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 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 se reivindica comprende las formas racémicas de los compuestos de la invención, así como los enantiómeros individuales y las mezclas enriquecidas en estereoisómeros.

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

La composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención mezclado con uno o más diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Aunque los compuestos que resultan útiles en 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 terapia en seres humanos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina humana y veterinaria.

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

Las composiciones (tanto farmacéuticas como nutricionales) pueden comprender un adsorbente que sea farmacéuticamente aceptable. Convenientemente, el adsorbente adsorbe el compuesto de la invención en o sobre el adsorbente. Ventajosamente, el sabor del compuesto (que puede ser desagradable al gusto) es experimentado en menor medida por el usuario de lo que experimentaría al consumir la misma composición sin el adsorbente. Preferentemente, el adsorbente comprende una red o vacíos capaces de retener el compuesto de la invención. Pueden utilizarse cualesquiera adsorbentes utilizados o conocidos para la utilización en productos alimenticios. Entre los ejemplos de adsorbentes adecuados se incluyen un hidrogel polimérico, por ejemplo, un polímero de un homopolímero o copolímero de policarboxilato reticulado, una clatrato, un oligosacárido cíclico, por ejemplo, ciclodextrinas, y leche en polvo. El adsorbente puede estar presente a cualquier nivel deseado según la formulación particular y puede ser de entre 5 % y 80 % en peso de la composición, por ejemplo, de entre 10 % y 50 %.

Normalmente, la utilización de la invención implica la administración de compuestos por vía oral, parenteral o intravenosa. Resulta preferente la administración oral.

La presente invención proporciona, además un compuesto, tal como se define en la presente memoria, en forma sustancialmente pura o en asociación con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables para la utilización en el tratamiento del cáncer, específicamente la caquexia del cáncer, en un sujeto.

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

El siguiente Ejemplo ilustra la invención.

Ejemplo

Materiales y métodos generales

Alojamiento y cría de animales. Se obtuvieron ratones Balb/c macho de 11 semanas de edad y se alojaron en jaulas de policarbonato bajo un ciclo de luz de 06:00 a 18:00 bajo condiciones controladas de temperatura de laboratorio (21 °C a 23 °C) y humedad (40 % a 60 %). Los ratones se alojaron individualmente para permitir la evaluación de la ingesta de energía y parámetros de actividad física individuales. Las jaulas contenían partículas de abeto (Lignocel® BK 8/15) como lecho, y se cambiaban cada tres semanas. Se añadieron dos pellets de algodón, que fueron reemplazados durante el cambio de jaula. Los ratones disponían de un palo de madera para permitir el desgaste correcto de sus dientes mientras estaban bajo dieta líquida. Se proporcionó alimento sólido en un hueco de la tapa de alambre metálico en la parte superior de la jaula, mientras que las dietas líquidas se proporcionaban a diario mediante tubos de alimentación (Bio-Serv™, n.º de catálogo 14-726-518). Se proporcionó agua a través de un sistema centralizado con un dispensador metálico que se extendía hacia el interior de la jaula. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de ética animal de KU Leuven, Bélgica (P093/2017).

Dietas experimentales. Se adquirieron dietas Lieber-DeCarli en polvo de Bio-Serv (productos F1258SP y F1259SP; Bio-Serv, Frenchtown, NJ, EE. UU.). La dieta de control (CON) se preparó mediante adición de agua tibia a los polvos de dieta de control Lieber-DeCarli (F1259SP). Se preparó la dieta de éster de cetona (KET) mediante la adición de agua tibia, (R)-3-hidroxibutil-(R)-3-hidroxibutirato (éster de cetona) y maltodextrina (Canderel, Ternat, Bélgica) a los polvos F1258SP. Se añadió un sabor a vainilla disponible comercialmente (al 0,4 % v/v; Dr. Oetker, Diegem, Bélgica) a ambas dietas líquidas para aumentar la palatabilidad. La composición de macronutrientes de las dietas se proporciona en la Tabla 1. Ambas dietas contenían la misma cantidad de energía (kcal), proteínas y grasas por gramo de alimento.

Tabla 1: Composición de macronutrientes de las dietas experimentales.

Macronutriente (kcal·l ⁻¹)	Dieta de control	Dieta de éster de cetona (4,5 %)
Proteínas	151	151
Grasas	359	359
Carbohidratos	490	275
Cetona	0	215
Total	1000	1000

Protocolo general de estudio e intervenciones dietéticas. Los ratones fueron alojados individualmente y disponían de acceso *ad libitum* a alimento estándar (Ssniff® R/M-H, Soest, Alemania) antes del inicio del estudio. Se registró la ingesta de alimentos y se midió el peso corporal diariamente durante 5 días para evaluar su tasa normal de ingesta de alimentos. Después de este período de seguimiento de referencia, los ratones se emparejaron según peso corporal e ingesta de alimentos, y después se asignaron al azar a cinco grupos experimentales: i) ratones portadores de tumores C26 en reposo bajo dieta de control (CON_{reposo}), ii) ratones portadores de C26 en reposo bajo dieta cetogénica (CET_{reposo}), iii) ratones portadores de C26 que realizan carrera voluntaria en rueda (CR) con dieta de control (CON_{ej}), iv) ratones portadores de C26 que realizan CR con dieta cetogénica (CET_{ej}), y v) ratones sanos en reposo bajo dieta de control (WT). Los ratones se habituaron a su dieta experimental mediante un cambio gradual en su suministro de alimentos. Durante los primeros tres días, los ratones recibieron tanto su dieta líquida experimental (sin la adición de cetonas) como comida estándar. Entre los días 3 y 6, los ratones recibieron solo sus dietas líquidas experimentales (es decir, dieta 0 % CET o dieta CON). Después, se añadió éster de cetona a la dieta en los grupos CET para alcanzar una concentración de 3 % el día 6 y una concentración de 4,5 % el día 9. Tripletes emparejados (CON_{reposo}, CET_{reposo} y WT) y pares emparejados (CON_{ej} y CET_{ej}) fueron alimentados en pares para producir dietas isocalóricas. Los ratones CON y WT recibieron alimento que proporcionaba el mismo contenido energético (kcal) que el ingerido el día anterior por los ratones alimentados con dieta CET de su pareja.

Inducción de tumores e intervención de ejercicio. El día 12, se indujeron xenoinjertos tumorales mediante inyección intrascapular de 5x10⁶ células de carcinoma de colon C26 murino disueltas en 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS). La línea celular C26 se cultivó en DMEM (Thermo Fisher Scientific, 41965-062) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 %, glutamina al 1 % (Sigma G7513) y penicilina y estreptomycin al 1 %. Los ratones WT recibieron la inyección de un volumen idéntico de PBS. Veinticuatro horas antes de la inoculación de tumores, los ratones WR (CON_{ej} y CET_{ej}) recibieron una rueda para correr a fin de inducir ejercicio voluntario, tal como ha sido publicado anteriormente en Coletti D. et al. Las subcepas de ratones endogámicos difieren en su actividad física como comportamiento. Sci. World J 2013: 1-7, 2013. Cada rueda fue equipada con un ordenador de ciclo comercial (2Cycle, 81488) para registrar parámetros de actividad física (es decir, tiempo de carrera, distancia y velocidad).

Métodos y procedimientos experimentales específicos

Experimento de supervivencia. Cuarenta ratones fueron asignados al azar a los diferentes grupos experimentales según su peso corporal inicial y tratados tal como se ha descrito anteriormente. Se permitió que los ratones vivieran su vida completa y solo fueron sacrificados cuando se consideraron moribundos. Se midió diariamente peso corporal, ingesta de alimentos y parámetros de carrera en rueda. No se realizaron mediciones adicionales para evitar efectos de confusión sobre el tiempo de supervivencia.

Ensayos de comportamiento y experimento de recogida de tejidos. En un segundo experimento, se incluyeron 9 ratones en cada grupo experimental y se utilizaron para los ensayos de comportamiento y la recogida de tejidos. Los ratones fueron sacrificados 16 días después de la inoculación de PBS o células tumorales. Veinticuatro horas antes del sacrificio, se retiraron las ruedas de correr para eliminar los posibles efectos agudos del ejercicio sobre las variables medidas.

Peso corporal, ingesta de alimentos y parámetros de carrera en rueda. El peso corporal se midió cada 3 días durante el período de entrenamiento con alimentos. Después de la inducción de tumores, se pesó el cuerpo a intervalos de 4 días. Se midió diariamente ingesta de alimentos y parámetros de carrera en rueda.

Fuerza de agarre. La fuerza de agarre de las extremidades anteriores y posteriores se evaluó en la línea base (día 5) y cada 4 días a partir de la inducción del tumor, mediante una barra y una rejilla respectivamente, conectadas a un transductor de fuerza isométrico (ensayo de fuerza de agarre BIO-GS3, BIOSEB, Pinellas Park, Florida). Se levantaron los ratones por la cola y se posicionaron para agarrar la barra o rejilla de metal, y se tiró de ellos horizontalmente hasta que ya no podían mantener el agarre. Se registró la fuerza máxima (g) durante cinco intentos tanto para las extremidades anteriores como para las extremidades posteriores. El rendimiento se calculó como el promedio de los tres mejores intentos. Entre intentos, los ratones fueron devueltos a su jaula de origen y se les dio un período de descanso de 3 minutos.

Concentraciones de metabolitos en sangre. Los parámetros sanguíneos se midieron 1 hora después de la comida, cada 3 días durante el período de habituación a los alimentos, y cada 4 días a partir del día de inducción de tumores. Se midieron los niveles de β HB y glucosa en sangre utilizando el medidor Glucomen Lx plus (Menarini Diagnostics, Firenze, Italia) con tiras de Lx β -ceto o Lx glucosa, respectivamente. Los límites de detección para β -hidroxibutirato eran de 0,1 a 8,0 milimolar (mM). Se evaluaron las concentraciones de lactato en sangre utilizando el sistema de monitorización Lactate-Pro 2 (Arkray, Kioto, Japón). Las mediciones se llevaron a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante.

Propiedades contráctiles del músculo. Las propiedades contráctiles del músculo *ex vivo* se evaluaron tal como se describe en Derave W. et al., Skeletal muscle properties in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis: Effects of creatine treatment. Neurobiol. Dis. 13: 264-272, 2003 y Eijnde BO et al., Effect of muscle creatine content manipulation on contractile properties in mouse muscles Muscle and Nerve 29: 428-435, 2004.

Los ratones fueron anestesiados mediante una inyección intraperitoneal de ketamina-xilazina (10 mg/kg). Después de la disección del músculo sóleo y el músculo extensor de los dedos largos (EDL) de ambas extremidades posteriores, los músculos se montaron verticalmente en un transductor de fuerza (HSE, March-Hugstetten, Alemania) y se incubaron en baños de órgano que contenían solución de Krebs-Henseleit (NaCl 118 mM, NaHCO_3 25 mM, KCl 5 mM, MgSO_4 1 mM, KH_2PO_4 1 mM, CaCl_2 2,5 mM y glucosa 1 mM). Los baños de órganos se gasificaron continuamente con una mezcla de 95 % de O_2 y 5 % de CO_2 y se mantuvieron a 25 °C. Después del montaje, se permitió un período de estabilización de 15 minutos para permitir la recuperación tras el procedimiento de disección. Después de la recuperación, se determinó la longitud en reposo (L_0) con un microposicionador y un osciloscopio mediante estimulación del sóleo y el EDL tetánicamente durante 350 ms a 80 Hz y 120 Hz, respectivamente, intercalados con intervalos de descanso de 2 minutos. Posteriormente los músculos fueron estimulados para evaluar las características de contracción simple y tetánica. Los músculos fueron estimulados eléctricamente 3 veces a 5 Hz, intercalados con intervalos de descanso de 1 minuto (estimulación de contracción), y tres veces durante 500 ms a 80 Hz (Sol) y 250 ms a 100 Hz (EDL) con intervalos de descanso de 2 minutos (estimulación tetánica). Se calcularon la tensión máxima promedio y la tensión específica (fuerza corregida para la superficie en sección transversal del músculo) para las estimaciones de contracción simple y tetánica. Se determinó la superficie de sección transversal mediante división de la masa muscular húmeda por el producto de la longitud muscular en reposo (L_0) y la densidad del músculo esquelético en mamíferos (1,06 g/cm³).

Análisis estadístico. Los datos se presentan como medias \pm EEM. Se evaluaron las diferencias entre los grupos experimentales utilizando un análisis de la varianza a dos vías (ANOVA de 2 vías), seguido de un ensayo de comparaciones múltiples de Tukey para determinar qué grupos diferían significativamente. Los ratones de los grupos WT no fueron incluidos en el modelo de ANOVA a 2 vías, pero se añadieron a modo de referencia. Se evaluaron las diferencias en la actividad de correr en rueda utilizando una prueba t no apareada. Para el experimento de supervivencia, se estimaron las curvas para cada grupo experimental utilizando el método de Kaplan-Meier y se sometieron a ensayo las diferencias en el tiempo de supervivencia utilizando el ensayo de rangos logarítmicos (Mantel-Cox) y un ensayo de Tukey para mantener la tasa de error de tipo I a nivel familiar en 0,05. Se definió diferencia estadísticamente significativa como $P < 0,05$.

RESULTADOS

La Figura 1 ilustra los tiempos de supervivencia. La Figura 1(A) contiene curvas de supervivencia para los cinco grupos experimentales; la Figura 1(B) ilustra el efecto principal de la condición de ejercicio ($\text{CON}_{\text{reposo}}$ y $\text{CET}_{\text{reposo}}$ vs. $\text{CON}_{\text{ej.}}$ y $\text{CET}_{\text{ej.}}$), y la Figura 1(C) muestra el efecto principal de la condición nutricional ($\text{CON}_{\text{reposo}}$ + CON_{WR} vs. $\text{CET}_{\text{reposo}}$ +

CET_{ej.}). Los ratones de los grupos de cetonas mostraron un aumento sustancial tanto en el tiempo medio como en la mediana de tiempo de supervivencia en comparación con los grupos de control (+40 % y +17 %, respectivamente, $p < 0,01$). La supervivencia era similar entre los grupos de descanso y de ejercicio.

La Figura 2 muestra la ingesta de alimentos y el peso corporal. (A) Ingesta de alimentos y (B) peso corporal para los diferentes grupos experimentales. La ingesta de alimentos en los grupos de ejercicio (CON_{ej.} y CET_{ej.}) era de media -15 % más alta que en los grupos de descanso (CON_{reposo} y CET_{reposo}), mientras que no se observaron diferencias entre los grupos CET y CON. El peso corporal también disminuyó durante el tiempo en todos los grupos experimentales.

La Figura 3 muestra parámetros en sangre. (A) β HB en sangre y (B) niveles de glucosa en sangre para los diferentes grupos experimentales. En la línea base, los niveles de β HB en sangre eran indetectables ($< 0,1$ mM) en todos los grupos. Durante el período de intervención dietética, los niveles de β HB aumentaron hasta ~ 2 mM en los grupos CET, mientras que no se encontró ningún incremento sobre la línea base en CON. Comparado con los grupos CON, los niveles de glucosa en sangre eran más bajos en CET en todo momento.

La Figura 4 muestra la actividad de carrera en rueda. Los ratones de los grupos CET_{ej.} mostraron un aumento sustancial en la actividad de correr en la rueda en comparación con CON_{ej.}, tal como pone de manifiesto el incremento tanto de la distancia recorrida (km/día), como la velocidad y duración de la carrera, tal como se muestra en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2: Actividad de correr en rueda de los ratones al consumir una dieta de control o una dieta de éster cetónico.

	CON _{ej.}	CET _{ej.}
Distancia media/día (km)	11,41 \pm 1,83	19,78 \pm 1,36*
Velocidad media de carrera (km/h)	2,10 \pm 0,23	2,94 \pm 0,12*
Tiempo de ejecución medio/día (hh:mm:ss)	3:15:40 \pm 0:25:28	6:45:17 \pm 0:27:49*

La Figura 5 muestra pesos tumorales. En comparación con los grupos CON (455 \pm 22 mg), los ratones CET presentaban pesos tumorales sustancialmente más bajos (204 \pm 32 mg, $p < 0,05$). Los pesos de los tumores eran similares en los grupos de descanso y de ejercicio.

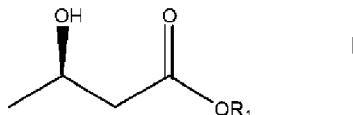
La Figura 6 muestra los pesos musculares: (A) tibial anterior (TA), (B) cuádriceps (QUAD) y (C) gastrocnemio (GAS) para los diferentes grupos experimentales. En comparación con CON (37,0 \pm 1,5 mg), el peso de TA era de media 12 % más alto en CET (41,6 \pm 2,1 mg, $p < 0,05$). Los pesos de los cuádriceps eran más bajos en los grupos de ejercicio que en los grupos de descanso (44,4 \pm 1,1 vs. 51,4 \pm 1,6 mg, $p < 0,05$). Los pesos de GAS eran similares entre grupos.

La Figura 7 muestra la fuerza de agarre: (A) fuerza de las extremidades delanteras y (B) fuerza de las extremidades posteriores en el día 16 para los diferentes grupos experimentales. La fuerza de agarre tanto de las extremidades anteriores como de las extremidades posteriores fue mayor en los grupos de cetonas (CET_{reposo} y CET_{ej.}) que en ambos grupos de control (CON_{reposo} y CON_{ej.}, $p < 0,05$). El ejercicio *per se* no alteró la fuerza de agarre.

La Figura 8 muestra las propiedades contráctiles musculares medidas *in vitro* del músculo sóleo: la contracción máxima (A) y tetánica (B) del músculo sóleo para los diferentes grupos experimentales. Las fuerzas máximas de contracción simple y tetánica fueron, respectivamente, -45 % y -29 % más altas en los grupos de cetonas (CET_{reposo} y CET_{ej.}) que en los grupos de control (CON_{reposo} y CON_{ej.}, $p < 0,05$). El ejercicio *per se* no alteró las fuerzas musculares.

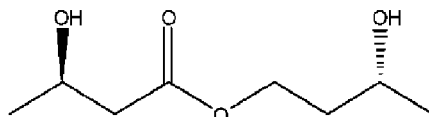
REIVINDICACIONES

1. Compuesto para la utilización en la prevención o tratamiento de la caquexia del cáncer en un sujeto, en donde el compuesto presenta la fórmula general I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R₁ es un grupo alquilo C₁-C₆, que porta hasta cinco sustituyentes -OR₂, en donde R₂ representa hidrógeno, o alquilo C₁-C₆ o en donde -OR₂ representa una fracción (R)-3-hidroxibutirato, o
 - R₁ es una fracción derivada de un alcohol HOR₁, en donde dicho alcohol es un azúcar.
2. Compuesto para la utilización según la reivindicación 1, en donde R₁ es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes -OR₂.
3. Compuesto para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en donde R₂ es H.
4. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₁ presenta la fórmula -CH₂-CH(OH)-CH₂(OH) o -CH₂-CH₂-CH(OH)-CH₃.
5. Compuesto para la utilización según la reivindicación 1, en donde R₁ es una fracción derivada de un alcohol HOR₁, en donde dicho alcohol es un azúcar seleccionado de altrosa, arabinosa, dextrosa, eritrosa, fructosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, lactosa, lixosa, manosa, ribosa, ribulosa, sacarosa, talosa, treosa y xilosa.
6. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es (R)-1,3-butanodiol monoéster de (R)-3-hidroxibutirato de fórmula:



7. Compuesto para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto padece cáncer, opcionalmente en donde el cáncer es cáncer de colon.
8. Compuesto para la utilización según la reivindicación 7, en donde el compuesto se utiliza, además, para suprimir el crecimiento tumoral.
9. Compuesto para la utilización según cualquier reivindicación anterior, en donde el compuesto se utiliza, además, para incrementar la supervivencia del sujeto.
10. Compuesto para la utilización según cualquier reivindicación anterior, en donde el compuesto se utiliza, además, para mantener o incrementar la masa muscular del sujeto.
11. Compuesto para la utilización según cualquier reivindicación anterior, en donde el compuesto se utiliza, además, para mantener o incrementar los niveles de actividad del sujeto.
12. Compuesto para la utilización según cualquier reivindicación anterior para la utilización junto con un compuesto carbohidrato, preferentemente en donde el compuesto carbohidrato es un azúcar simple, tal como glucosa, fructosa o maltosa.

Figura 1

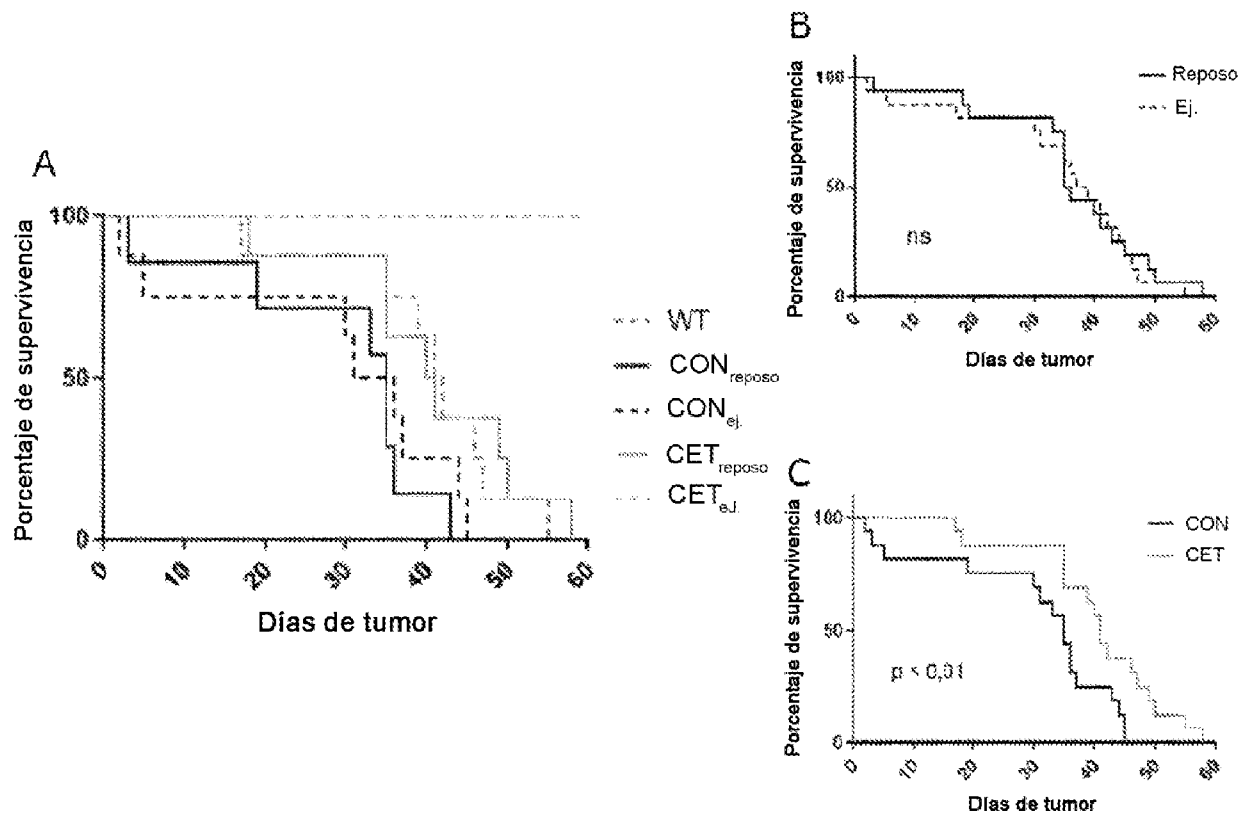


Figura 2

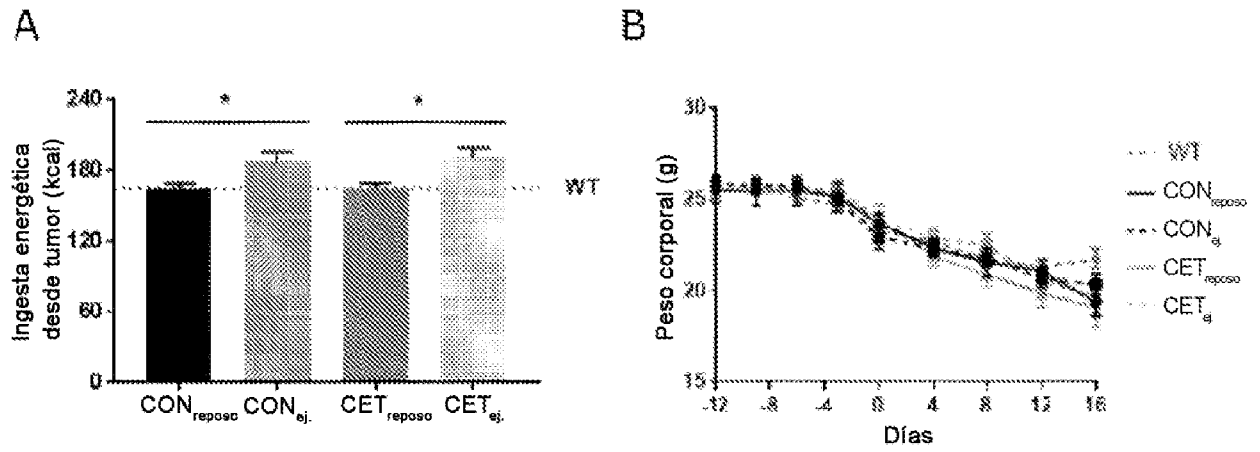


Figura 3

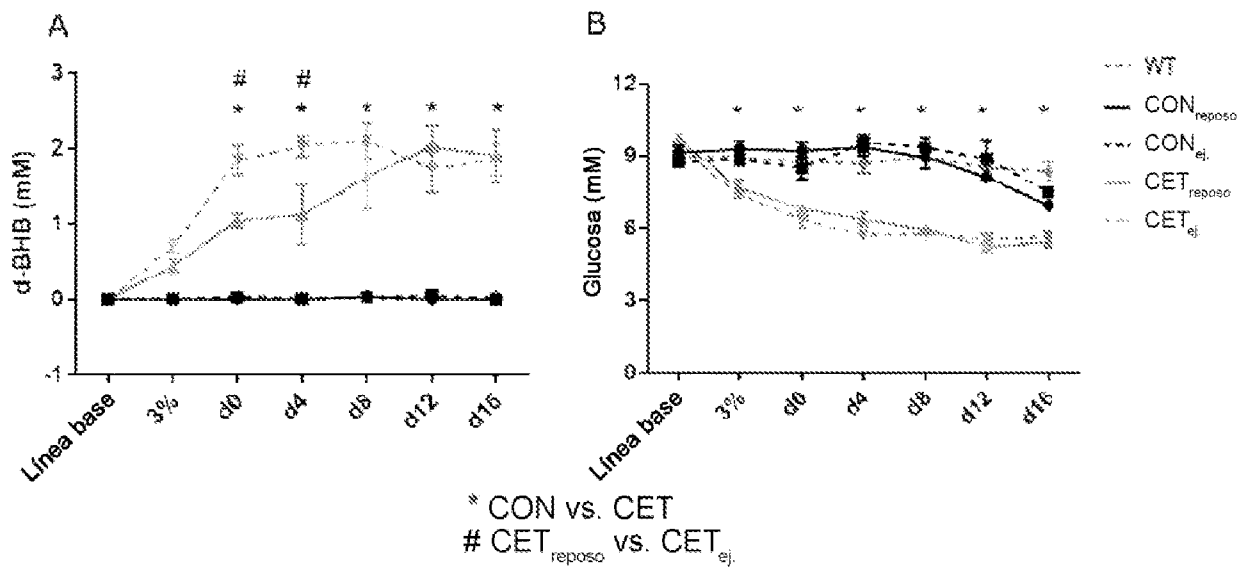


Figura 4

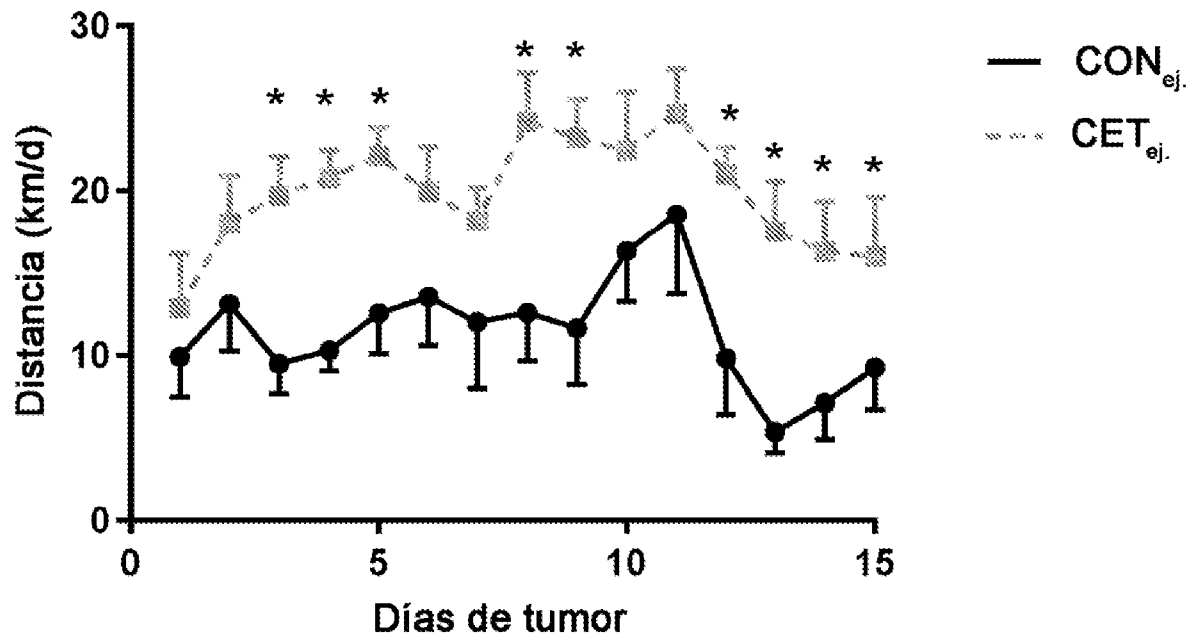


Figura 5

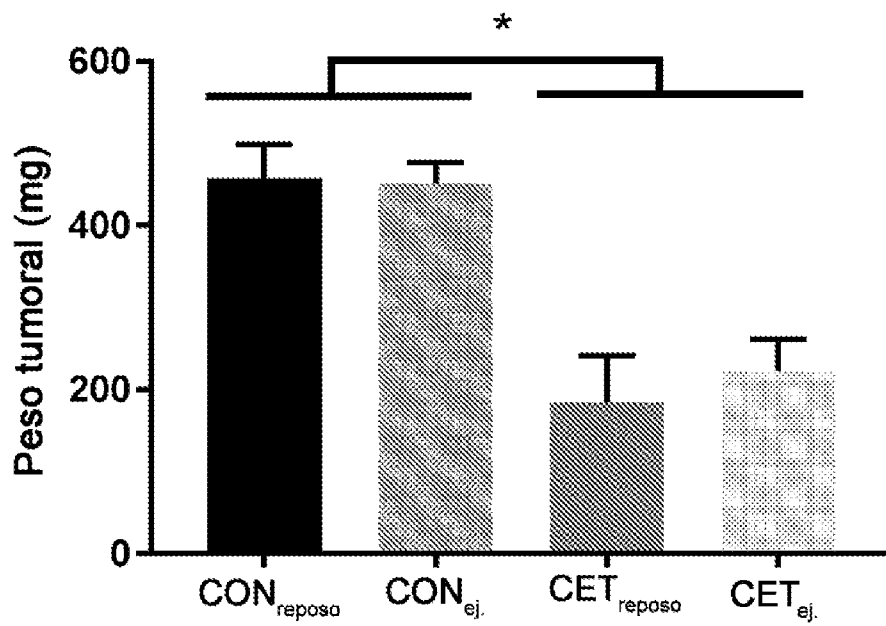


Figura 6

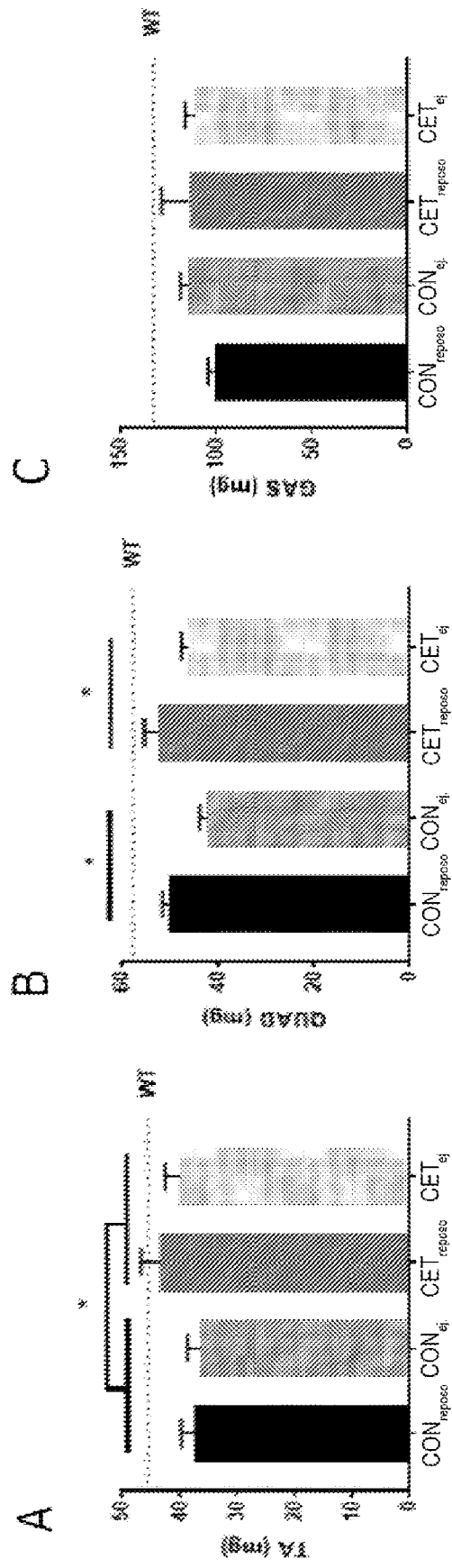


Figura 7

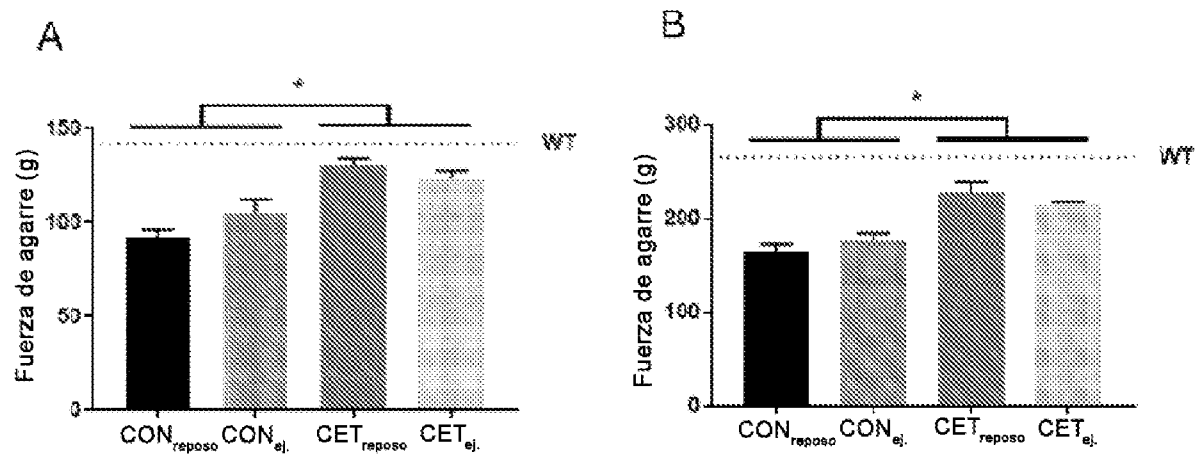


Figura 8

