



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110869012 B

(45) 授权公告日 2024.06.11

(21) 申请号 201880042880.5

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

(22) 申请日 2018.06.22

专利代理人 郭广迅 李渤

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110869012 A

(51) Int.CI.

A61K 31/19 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.03.06

A61P 1/16 (2006.01)

(30) 优先权数据

1710229.4 2017.06.27 GB

(56) 对比文件

WO 2010021766 A1, 2010.02.25

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

WO 2004108740 A2, 2004.12.16

2019.12.26

CN 105377246 A, 2016.03.02

(86) PCT国际申请的申请数据

Rene L Jacobs等.Creatine

PCT/GB2018/051752 2018.06.22

Supplementation may prevent NAFLD by
stimulating fatty acid oxidation.《The
FASEB Journal》.2013, 第27卷(第S1期), 第
222.2页.

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 师晓荣

W02019/002828 EN 2019.01.03

(73) 专利权人 泰德尔塔有限公司

权利要求书1页 说明书11页 附图3页

地址 英国牛津郡

(72) 发明人 K·克拉克

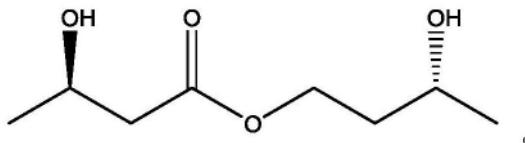
(54) 发明名称

用于减少肝脏脂肪的3-羟基丁酸化合物

(57) 摘要

本发明提供了用于减少受试者的肝脏脂肪的化合物,其中所述化合物选自: (i) (R)-3-羟基丁酸; (ii) (R)-3-羟基丁酸的酯; 和 (iii) 可通过聚合(R)-3-羟基丁酸部分获得的低聚物; 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。所述化合物在患有脂肪肝的受试者中特别有用。所述化合物可以用于治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性脂肪性肝炎 (ASH) 或非酒精性脂肪肝 (NAFL)。

1. (R)-3-羟基丁酸(R)-1,3-丁二醇单酯在制备用于降低患有脂肪肝的受试者的肝脏脂肪的药物中的用途,其中所述(R)-3-羟基丁酸(R)-1,3-丁二醇单酯具有如下结构式:



2. 根据权利要求1所述的化合物的用途,其中所述受试者患有脂肪性肝脏疾病。
3. 根据权利要求2所述的化合物的用途,其中所述脂肪性肝脏疾病是脂肪性肝病。
4. 根据权利要求3所述的化合物的用途,其中所述脂肪性肝病选自非酒精性脂肪性肝病或酒精性脂肪性肝炎。
5. 根据权利要求3所述的化合物的用途,其中所述脂肪性肝病选自非酒精性脂肪性肝炎或非酒精性脂肪肝。
6. 根据权利要求1所述的化合物的用途,其用于预防或治疗受试者的脂肪性肝脏疾病,其中所述药物以每天大于100mg/kg的剂量给予所述受试者。
7. 根据权利要求6所述的化合物的用途,其中所述药物以每天大于300mg/kg的剂量给予所述受试者。
8. 根据权利要求1所述的用途,其中所述受试者具有使用¹H磁共振光谱测量的大于5重量%的肝脏脂肪。
9. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物至少每天一次给予所述受试者,并且与第一次治疗之前肝脏的脂肪水平相比,在第一次治疗后五天,肝脏的脂肪水平按肝脏的重量计减少至少1个百分点。
10. 根据权利要求9所述的用途,其中,与第一次治疗之前肝脏的脂肪水平相比,在第一次治疗后五天,肝脏的脂肪水平按肝脏的重量计减少至少3个百分点。
11. 根据权利要求10所述的用途,其中,与第一次治疗之前肝脏的脂肪水平相比,在第一次治疗后五天,肝脏的脂肪水平按肝脏的重量计减少至少5个百分点。
12. 根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物用于治疗BMI在25至小于30的范围内的超重、BMI在30至小于40的范围内的肥胖或BMI为40或更高的重度肥胖的受试者。
13. 根据权利要求1所述的用途,其中所述受试者是糖尿病或糖尿病前期。
14. 药物组合物在制备用于降低患有脂肪肝的受试者的肝脏脂肪的药物中的用途,其中所述药物组合物包含如权利要求1至13中任一项所定义的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。
15. 营养组合物在制备用于降低患有脂肪肝的受试者的肝脏脂肪的药物中的用途,其中所述营养组合物包含如权利要求1-13中任一项所定义的化合物,并且任选地还包含水以及调味剂、蛋白、脂肪、纤维、维生素和矿物质中的一种或多种。
16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述营养组合物还包含碳水化合物。
17. 根据权利要求15所述的用途,其中所述营养组合物还包含糖。
18. 根据权利要求15所述的用途,其中所述营养组合物还包含中链甘油三酯。
19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述中链甘油三酯具有式 $CH_2R_a-CH_2R_b-CH_2R_c$,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 是具有5至12个碳原子的脂肪酸。

用于减少肝脏脂肪的3-羟基丁酸化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及用于减少受试者的肝脏脂肪的化合物，并涉及与脂肪肝有关的病症，例如脂肪变性和肝病的治疗。本发明还涉及对受试者的预防性治疗，以避免患上与脂肪肝有关的疾病或降低患上与脂肪肝有关的疾病的风险。

[0002] 发明背景

[0003] 脂肪肝或脂肪变性是描述肝脏中脂肪积累的术语。当脂肪占肝脏重量的至少5%时，受试者患有脂肪肝。

[0004] 受试者的脂肪肝可由多种不同的病因引起。肝脏脂肪与年龄增长、更高的体质指数(BMI)、血压升高和2型糖尿病有关。肝脏脂肪的增加变得越来越普遍，尤其是在卡路里摄入量高的发达国家和环境中，例如由于过度饮酒或食用脂肪食物。肝脏中的脂肪沉积会引起肿大，然后可能接着发生纤维化，形成疤痕组织，其导致肝脏变硬，功能下降并最终衰竭。因此，肝脏脂肪的增加是公众健康的主要问题。

[0005] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是由肝脏中过多的脂肪积累导致的慢性肝病。它是一种进行性肝病，始于肝脏中的脂肪积累，而没有过量饮酒。它与代谢综合征(肥胖、胰岛素抵抗和血脂异常)密切相关。NAFLD涵盖了一系列病理状况，从单纯性脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化和肝癌。该疾病已达到流行病的比例，是西方国家慢性肝病的最常见原因。在西方国家，普通人群中约有20%至30%的成年人患有非酒精性脂肪性肝病，肥胖或患有糖尿病的人的患病率上升至70%至90%。NAFLD也影响儿科人群。由于其与肥胖密切相关，因此该病症已成为美国儿童中最常见的肝病。

[0006] 已经注意到，NAFLD与心血管疾病的发病率和死亡率增加有关。事实上，越来越多的证据表明，心血管疾病是患有晚期NAFLD的患者死亡的主要原因，而且这种心血管疾病的升高的风险与传统风险因素和与肥胖相关的代谢综合征的部分所赋予的风险无关。NAFLD可能与心血管疾病的发病机制有关。

[0007] 肝功能检查异常或肝肿大的患者通常怀疑为脂肪肝。脂肪肝可以使用肝穿刺活检来诊断。然而，由于该过程是痛苦的并且与并发症的风险相关，因此在过去十年中已经开发了用于肝纤维化评估的非侵入性方法。广泛地说，非侵入性技术可以分为基于纤维化的直接和间接血清标志物的技术以及基于成像或电谱法的技术。磁共振技术可以为肝脏评估提供有吸引力的非侵入性选择。

[0008] 在没有超重并且没有在表面上表现出任何肝病迹象的受试者中也可以发现肝脏脂肪增加。可以通过将肝脏脂肪增加的受试者的肝脏脂肪降低到正常水平来改善公共健康，无论他们是否健康或患有与肝脏脂肪增加相关的疾病，或者是瘦的还是超重的。

[0009] 目前，尚无有效的批准的用于治疗NAFLD的疗法。通常，建议受试者减肥，进行运动，减少或避免酒精摄入，并确保均衡健康的饮食。可以建议对代谢综合征的各个部分进行治疗，例如针对糖尿病的胰岛素增敏剂。如果受试者超重或肥胖，则体重减轻可以改善肝脏检查，但通常需要受试者保持适当的运动和饮食方案，这可能由于许多原因而变得困难。

[0010] 因此，需要用于减少受试者，尤其是患有脂肪肝的那些受试者的肝脏脂肪的新的

且有效的治疗方法。

[0011] 通常理解的是,术语“酮体”包括三种化合物:D-β-羟基丁酸、乙酰乙酸和丙酮。D-β-羟基丁酸也称为(R)-3-羟基丁酸,在下文中将使用后一术语。在食物摄入量低的时期,肝脏由脂肪酸产生酮体。

[0012] 酮体和酮体酯已显示降低血清胆固醇和/或甘油三酯水平。例如,W02009/089144公开了一种酮饮食,该酮饮食在给予后使血浆β-羟基丁酸浓度加倍。用这种酮饮食喂养的大鼠的总血清胆固醇、HDL和LDL水平显著降低。

[0013] 如上所述,由于难以治疗脂肪肝,人们不会预期有效降低血清脂肪水平的化合物对肝脏具有相同的作用。

[0014] 在Kemper等人,Lipids (2015) 50:1185-1193中,研究了酮对胆固醇稳态的影响。将R-3-羟基丁酸R-3-羟基丁酯给予大鼠,其显示肝脏中甲羟戊酸前体乙酰乙酰辅酶A和HMG-辅酶A水平与对照相比较低。肝脏羊毛甾醇和脂肪酸合成前体丙二酰辅酶A的水平也较低。然而,该参考文献没有公开或暗示对肝脏中脂肪水平的任何影响。

[0015] W02014/153416公开了β-羟基丁酸矿物盐在健康受试者中改善各种代谢生物标志物的用途,包括降低血糖水平。该文献尤其研究了补充膳食酮后4周内大鼠体重增加的量。发现与对照动物相比,酮补充剂的作用降低了总体体重增加。W02014/153416中的数据表明,用酮补充剂治疗的大鼠的肝脏重量与体重的总体增加成比例增加。W02014/153416没有暗示酮补充剂可能具有选择性地靶向例如患有脂肪变性的患者中积累的肝脏脂肪的功效。

[0016] 酮体和酮体酯也已显示具有多种其他用途,例如治疗肌肉损伤或疲劳,以及保护免受辐射暴露。这些化合物中的一些已经在肝脏中进行了测试。例如,已有一些研究表明D-β-羟基丁酸可用于预防脂质过氧化诱导的肝损害 (Mol Endocrinol, August 2015, 29 (8):1134-1143)。然而,尚未显示这些化合物可降低肝脏脂肪水平。

[0017] US2015/164855涉及用于维持或改善肌肉力量输出的酮体和酮体酯。实施例5使用特定的酯,R-3-羟基丁酸-R-1,3-丁二醇单酯,其显示出将血液R-3-羟基丁酸的浓度提高到其他酮以前未报道的水平。没有公开肝脏脂肪减少。

[0018] US2007/208081涉及形成低聚生酮化合物的方法。在第[0029]段中公开了所述化合物可用于治疗多种神经和精神障碍。同样,没有公开肝脏脂肪的减少。

[0019] 现在已令人惊讶地发现,不管受试者是否患有与升高的肝脏脂肪有关的疾病,受试者中的肝脏脂肪都可以减少。本发明的化合物可用于治疗健康受试者以及患有与肝脏脂肪升高有关的疾病的受试者。给予本发明的化合物还可在降低受试者患上与脂肪肝相关的疾病的风险中提供预防作用。本发明的化合物为包括非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性脂肪性肝炎 (ASH) 和非酒精性脂肪肝 (NAFL)、肝硬化和肝细胞癌在内的脂肪性肝疾病提供了有效的治疗。如上所述,到目前为止,在临幊上很难控制这些病症。因此,本发明为公共卫生提供了显著的优点。

[0020] 发明概述

[0021] 因此,在第一方面,本发明提供了用于减少受试者的肝脏脂肪的化合物,其中所述化合物选自:

[0022] (i) (R)-3-羟基丁酸;

[0023] (ii) (R)-3-羟基丁酸的酯;和

[0024] (iii) 可通过聚合 (R) -3-羟基丁酸部分获得的低聚物；

[0025] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0026] 在本发明的第二方面,还提供了用于减少肝脏脂肪的药物组合物,其包含如本发明的第一方面所定义的化合物,和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0027] 在本发明的第三方面,提供了用于减少肝脏脂肪的营养组合物,其包含如本发明的第一方面所定义的化合物,并且任选地还包含水以及调味剂、蛋白、碳水化合物、糖、脂肪、纤维、维生素和矿物质中的一种或多种。

[0028] 在本发明的第四方面,提供了如本发明的第一方面所定义的化合物或根据本发明的第二或第三方面的组合物在制备用于减少受试者的肝脏脂肪的药物中的用途。

[0029] 在本发明的第五方面,提供了一种减少受试者的肝脏脂肪的方法,所述方法包括给予所述受试者如本发明的第一方面所定义的化合物或根据本发明的第二或第三方面的组合物。

[0030] 附图的简要说明

[0031] 图1显示了在每天三次服用393mg/kg体重的(R) -3-羟基丁酸- (R) -1,3-丁二醇单酯(ΔG°)五天后,7名瘦的受试者(左)和3名肥胖的受试者(右)相同的体重减轻;

[0032] 图2a比较了在每天三次服用393mg/kg体重的(R) -3-羟基丁酸- (R) -1,3-丁二醇单酯(ΔG°)五天后,7名瘦的受试者肝脏脂肪没有减少,而3名肥胖的受试者的肝脏脂肪减少(上图);

[0033] 图2b显示了正常肝和脂肪肝的组织学,各有一幅图;

[0034] 图3a显示了正常肝脏的¹H磁共振谱图(下图),显示了用于定量肝脏脂肪的光谱的拟合(上面的三幅图);和

[0035] 图3b显示了脂肪肝的¹H磁共振谱图(下图),显示了用于定量肝脏脂肪的光谱的拟合(上面的三幅图)。

[0036] 发明详述

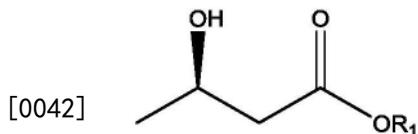
[0037] 本发明的化合物在受试者体内提供了(R) -3-羟基丁酸的来源。因此,该化合物可以是(R) -3-羟基丁酸本身,或者是(R) -3-羟基丁酸的前体,例如其酯或低聚物,其可以在体内分解形成(R) -3-羟基丁酸。

[0038] (R) -3-羟基丁酸是酮体,如K N Frayn的“Metabolic Regulation:A Human Perspective”中所定义。

[0039] WO2004/108740公开了可以将酮体直接给予受试者以实现升高的酮体水平。然而,在某些情况下直接给予可能是困难且危险的,因此已提出使用酯作为优选的供选择的方案。酮酯的制备已公开在例如WO2014/140308中,其描述了用于制备(R) -3-羟基丁酸(R) -3-羟基丁酯的方法。

[0040] (R) -3-羟基丁酸的酯可通过(R) -3-羟基丁酸乙酯与醇的酯交换反应制备。该反应可以是酶催化的。例如,(R) -3-羟基丁酸的乙酯和(R) -1,3-丁二醇可以在固定化脂肪酶的存在下,在中等真空下一起反应,以除去所产生的乙醇副产物。

[0041] 在本发明的优选的实施方案中,(R) -3-羟基丁酸的酯是通式I的化合物:



I

[0043] 其中

[0044] -R₁是C₁-C₆烷基,该烷基带有至多五个-OR₂取代基,

[0045] -其中R₂表示氢或C₁-C₆烷基,或其中-OR₂表示(R)-3-羟基丁酸部分;或

[0046] -R₁为衍生自醇HOR₁的部分,其中所述醇为糖。

[0047] 通常,零个、一个或两个-OR₂基团表示(R)-3-羟基丁酸部分。优选地,仅有零个或一个-OR₂基团表示(R)-3-羟基丁酸部分。

[0048] 本发明的优选的化合物是酯,特别是上式I中概述的那些。R₁部分衍生自相应的醇HO-R₁。醇HO-R₁可以是例如一元醇、二元醇、多元醇或糖。

[0049] 优选地,在式I中,R₁是被0、1、2、3、4或5个-OR₂取代基取代的C₁-C₆烷基。最优选地,R₁是被1、2或3个-OR₂取代基,通常为1或2个-OR₂取代基取代的C₁-C₆烷基。

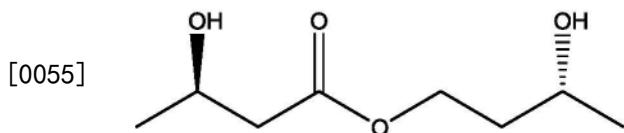
[0050] 优选地,R₂为H。

[0051] 优选地,R₁具有式-CH₂-CH(OH)-CH₂(OH)或-CH₂-CH₂-CH(OH)-CH₃。在这些情况下,R₁是衍生自醇HO-R₁的部分,其分别对应于丁二醇和甘油。丁二醇可以是外消旋的1,3-丁二醇。最优选地,醇HO-R₁对应于R-1,3-丁二醇。在这种情况下,基团R₁具有下式:



[0053] 优选地,本发明的化合物是单酯,即在醇HO-R₁包含一个以上的侧羟基的情况下,这些羟基中仅有一个反应形成羟基丁酸酯部分。部分酯是其中醇HO-R₁包含一个以上侧羟基的化合物,并且不是所有这些都反应形成羟基丁酸酯部分。

[0054] 本发明特别优选的化合物是下式的(R)-3-羟基丁酸(R)-1,3-丁二醇单酯,也称为(R)-3-羟基丁酸(R)-3-羟基丁酯:

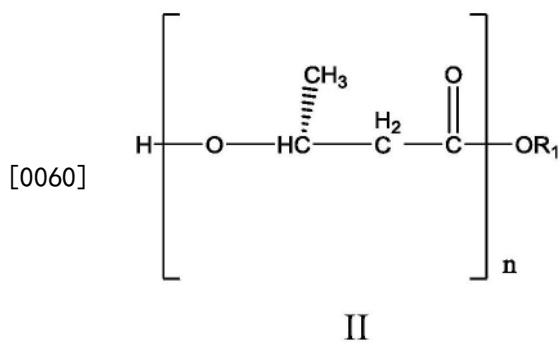


[0056] 本发明的另一优选化合物是(R)-3-羟基丁酸-甘油偏酯,即(R)-3-羟基丁酸-甘油单酯或二酯。

[0057] 在本发明的不同的实施方案中,R₁衍生自醇HOR₁,其中所述醇为糖。糖可以选自阿卓糖、阿拉伯糖、右旋糖、赤藓糖、果糖、半乳糖、葡萄糖、古洛糖、艾杜糖、乳糖、来苏糖、甘露糖、核糖、核酮糖、蔗糖、塔洛糖、苏阿糖和木糖。

[0058] 在R₁衍生自作为多元醇的醇HOR₁的情况下,多元醇可以选自甘油、核糖醇和木糖醇。

[0059] 在本发明的供选择的实施方案中,本发明的化合物具有式II:



[0061] 其中

[0062] -R₁如以上在本发明的第一方面中所定义;和

[0063] -n为2到100的整数。

[0064] 优选地,n为2至50,例如2至20、2至10或2至5。低聚物可以例如仅包含2、3、4或5个重复单元(n=2、3、4或5)。该低聚物本质上可以是线性或环状的。

[0065] 在本发明的优选的实施方案中,R₁具有式-CH₂-CH(OH)-CH₂(OH)或-CH₂-CH₂-CH(OH)-CH₃,即用于形成酯的醇是甘油或1,3-丁二醇。丁二醇可以是外消旋的1,3-丁二醇或(R)-1,3-丁二醇。优选地,其为(R)-1,3-丁二醇。

[0066] 当本发明的化合物除上式中所述的外还含有手性中心时,该化合物可以以外消旋混合物或纯对映异构体形式存在。

[0067] 本发明的化合物可以生理相容性盐的形式存在。例如,可以使用其钠、钾、钙或镁盐。

[0068] 我们已经发现(R)-3-羟基丁酸-(R)-1,3-丁二醇单酯和(R)-3-羟基丁酸-甘油偏酯在血液中提供了高循环水平的(R)-3-羟基丁酸并降低肝脏脂肪。此外,这些酯在肠道中提供了令人惊讶的高水平摄取,从而使得在饮用饮料时能够实现(R)-3-羟基丁酸的高血液浓度。

[0069] 因此,在优选的实施方案中,本发明提供了用于减少受试者的肝脏脂肪的羟基丁酸酯或偏酯,例如(R)-3-羟基丁酸1,3-丁二醇单酯和(R)-3-羟基丁酸甘油偏酯。

[0070] 特别有利的是(R)-3-羟基丁酸(R)-3-羟基丁酯,因为与外消旋酮相比,通过口服摄入较小体积的物质可以使血液(R)-3-羟基丁酸大幅度增加。摄入物质的受试者更容易摄入足够的酮以提供生理有益的反应,而没有身体不适的风险(例如由于摄入大量液体,或有苦味/反感的味道)。与酮盐相比,(R)-3-羟基丁酸(R)-3-羟基丁酯还使(R)-3-羟基丁酸浓度升高更长的时间。然后需要较低的剂量频率来维持升高的(R)-3-羟基丁酸水平。这也有助于受试者对给药方案的依从性。

[0071] 给予受试者本发明的化合物可以降低受试者的肝脏脂肪水平。有利地,这降低了受试者患上与肝脏脂肪升高相关的疾病或易患与肝脏脂肪升高相关的疾病的风险。

[0072] 肝脏脂肪是指储存在肝脏细胞(肝细胞)内部的脂质。在该上下文中,术语“脂质”包括脂肪酸及其衍生物,包括甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯和磷脂。本发明中的术语肝脏脂肪不包括胆固醇或胆固醇生物合成中的前体,例如羊毛甾醇和甲羟戊酸,以及甲羟戊酸的前体乙酰乙酰辅酶A和HMG-辅酶A。术语肝脏脂肪也不包括脂肪酸合成前体,例如丙二酰辅酶A。优选地,术语肝脏脂肪仅指甘油三酯、甘油二酯或甘油单酯,最典型地仅指甘油三酯。

[0073] 本发明的化合物特别用于靶向减少肝脏中的脂肪,特别是靶向减少肝脏中积累的脂肪。因此,本发明中肝脏脂肪的减少是治疗的预期结果,而不仅仅是在例如肥胖症的治疗中通常减少身体脂肪的必然结果。在这种靶向治疗中,肝脏中脂肪量的减少比例通常可以比体内脂肪水平的减少比例更大。

[0074] 本发明的化合物在患有脂肪肝的那些受试者的治疗中是特别有用的。可以使用质子磁共振光谱(¹H MRS)来确定肝脏中的脂肪水平,以使用Pavlides M等人(J Hepatol 2016;64:308-315)和Thomas EL等人(Gut 2005;54:122-127)在论文中描述的方法确定肝脏脂肪的百分比。使用这种方法,正常的脂肪水平可以为约2%,升高或高的肝脏脂肪可以超过5%,在某些情况下可能高达20%至30%。在本发明中,“脂肪肝”是指脂肪含量超过5重量%的肝脏。

[0075] 因此,本发明提供了如前所定义的化合物,其用于具有脂肪含量为至少5重量%的肝脏的受试者,以减少肝脏脂肪的水平。

[0076] 根据其生理状况,受试者将具有不同的肝脏脂肪水平。例如,不同的受试者可以被认为是健康的,但由于体格不同而具有显著不同的BMI和不同的肝脏脂肪水平。在每种情况下,本发明都提供减少肝脏脂肪的益处。

[0077] 合适地,对于具有5至10重量%的肝脏脂肪的受试者,以一定的水平和方案给予化合物,使得脂肪水平降低至少2个百分点,即得到3至8%或更低的最终的肝脏脂肪水平。当受试者的肝脏脂肪水平为10%至15%时,脂肪水平降低至少5个百分点,即得到5至10%或更低的最终的肝脏脂肪水平。当受试者的肝脏脂肪水平大于15%时,脂肪水平降低至少5个百分点。所有百分比均相对于肝脏重量给出。

[0078] 在另一方面,本发明提供了如本发明的第一方面所定义的化合物,优选为酯,或根据本发明的组合物,其用于治疗受试者以减少肝脏脂肪,包括给予受试者根据本发明的化合物或组合物为期5天,其中肝脏中的脂肪水平降低了至少1个百分点,优选地降低了至少3个百分点,并且期望地降低了至少5个百分点。例如,如果肝脏中的脂肪水平开始为15重量%,则治疗后肝脏中的脂肪水平低于14重量%,优选低于12重量%,并且期望低于10重量%。

[0079] 通常,受试者超重和/或患有脂肪肝。

[0080] 合适地,本发明的化合物,优选(R)-3-羟基丁酸-(R)-1,3-丁二醇单酯,以每天每千克体重至少100mg的酮的水平摄入。期望地,以足以提供至少0.1mM,优选至少0.2mM,更优选至少1mM并且最佳至少2mM的血浆酮水平的水平摄取酮体或酮体酯。合适地,以使得血浆酮水平不超过20mM,合适地不超过10mM或8mM并且可以不超过5mM的水平摄取酮体或酮体酯。

[0081] 酮的血浆水平取决于个人的体重,我们发现口服给予每千克体重至少300mg的(R)-3-羟基丁酸-(R)-1,3-丁二醇单酯提供约1.5mM的(R)-3-羟基丁酸的血浆浓度,以500mg/kg给予提供至少3mM(R)-3-羟基丁酸的血浆浓度。在1g/kg受试者体重的剂量下,血液(R)-3-羟基丁酸浓度合适地为至少4mM,优选为5mM。在口服给予1.5g/kg受试者体重的单酯时,血液(R)-3-羟基丁酸浓度合适地为至少7mM,优选至少8mM,尤其是至少9mM。给药方案包括多次分开饮用饮料。

[0082] (R)-3-羟基丁酸的血液水平可以通过市售的检测试剂盒来确定,例如,可以使用

手持式监测仪和试剂条 (Precision Xtra, Abbott Diabetes Care, UK) 针对全血测量 (R) - 3-羟基丁酸。

[0083] 本发明的化合物适用于治疗患有脂肪肝的受试者,无论他们是瘦、超重、肥胖还是重度肥胖,即分别具有低于25、25至29.9的BMI、30至39的BMI和40或以上的BMI的受试者,以减少肝脏脂肪。该化合物适用于治疗患有糖尿病或糖尿病前期的受试者,以减少肝脏脂肪。

[0084] 本发明的化合物可用于治疗健康受试者以降低肝脏脂肪水平或治疗患有肝病例如脂肪性肝病的受试者,包括治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 、酒精性脂肪性肝炎 (ASH) 和/或非酒精性脂肪肝 (NAFL) 。

[0085] 因此,本发明的一个方面提供了用于治疗或预防非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 、酒精性脂肪性肝炎 (ASH) 和非酒精性脂肪肝 (NAFL) 的化合物,其中该化合物选自:

[0086] (i) (R) -3-羟基丁酸;

[0087] (ii) (R) -3-羟基丁酸的酯;和

[0088] (iii) 可通过聚合 (R) -3-羟基丁酸部分获得的低聚物;

[0089] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0090] 通常,患有脂肪肝或脂肪性肝病的受试者是超重、肥胖或重度肥胖的,例如,受试者的BMI为25至29.9 (超重),BMI为30至39.9 (肥胖) 和BMI为40或以上 (重度肥胖) 。本发明特别适用于腰围为94厘米 (37英寸) 的男性受试者,以及腰围为80厘米 (约31.5英寸) 或更大的女性受试者。

[0091] 本发明的化合物可以包含在营养组合物中。适合地,营养组合物包含水和 (R) -3-羟基丁酸来源。优选地,该组合物包含 (R) -3-羟基丁酸的酯,调味剂,和任选的蛋白、碳水化合物、糖、脂肪、纤维、维生素和矿物质中的一种或多种。适合地,调味剂可以包括基于水果的调味剂。在一个实施方案中,调味剂适合地是苦的,例如咖啡、巧克力和蔓越莓。苦味调味剂可以与其他调味剂,例如基于水果的调味剂,例如葡萄柚、覆盆子和蔓越莓组合。

[0092] 可用于本发明的组合物可以包含上述化合物的异构体的混合物。

[0093] 该组合物适合地是感官上可接受的。“感官上可接受的”是指该组合物必须具有可接受的味道、颜色、感觉和气味的感官特性。

[0094] 该组合物可以包含中链甘油三酯 (MCT) 。如果存在,则中链甘油三酯优选包含具有式 $CH_2R_a-CH_2R_b-CH_2R_c$ 的中链甘油三酯,其中 R_a 、 R_b 和 R_c 是具有5至12个碳原子的脂肪酸。合适地, R_a 、 R_b 和 R_c 是包含六碳主链 (tri-C6:0) 的脂肪酸,因为据报道tri-C6:0MCT被胃肠道非常迅速地吸收。

[0095] 本发明的组合物可以包含L-肉碱或L-肉碱的衍生物。L-肉碱的衍生物的实例包括癸酰基肉碱、己酰基肉碱 (hexanoylcarnitine) 、己酰基肉碱 (caproylcarnitine) 、月桂酰基肉碱、辛酰基肉碱、硬脂酰基肉碱、肉豆蔻酰基肉碱、乙酰基-L-肉碱、0-乙酰基-L-肉碱和棕榈酰基-L-肉碱。当使用肉碱时,合适地,本发明的组合物包含:i) 酮体,优选酮单酯,更优选 (R) -3-羟基丁酸单酯,和ii) L-肉碱或L-肉碱的衍生物,以及任选的MCT。

[0096] 在使用MCT和L-肉碱或其衍生物的情况下,合适地将MCT与肉碱乳化。优选地,将10至500g乳化的MCT与10至2000mg的肉碱组合,例如将与50g甘油单酯和甘油二酯一起乳化的50g MCT (95% triC8:0) 和500mg L-肉碱组合。优选地, (R) -3-羟基丁酸来源的水平大于MCT

的水平。

[0097] 根据本发明的组合物可以以任何合适的形式提供,包括固体,例如粉末、片、条、糖果产品或颗粒,液体例如饮料、凝胶、胶囊或任何其他常规产品形式。所述组合物可以是食品、食品补充剂、膳食补充剂、功能性食品或保健品或其组分。

[0098] 可以将组合物作为添加剂掺入的食品的实例包括零食条,谷物,糖果和益生菌制剂,包括酸奶。饮料的实例包括软饮料、酒精饮料、能量饮料、干饮料混合物、营养饮料和用于浸泡的花草茶或用于在水中煎煮的草药混合物。

[0099] 保健品是一种食品成分、食品补充剂或食品,被认为提供医学或健康益处,包括疾病的预防和治疗。通常,保健品特别适于赋予服用者健康益处。保健品通常包含微量营养素,例如维生素、矿物质、草药或植物化学成分,其含量高于相应常规食品中存在的含量。当作为单份食物或是作为饮食方案或营养疗法过程的一部分服用时,通常选择其水平以优化保健品的预期健康益处。

[0100] 本发明的化合物通常被配制成保健品。

[0101] 当为固体形式时,组合物合适地包含至少5重量%的本发明的化合物,其优选为酯,更优选为组合物的至少10重量%至高达95重量%。例如当组合物是旨在与液体一起使用以生产液体组合物的干燥粉末时,以15至30重量%的干燥组合物的水平可能是合适的,而固体条或产品形式合适地包含30至95重量%,特别是50-95重量%的组合物。

[0102] 当组合物为固体形式时,组合物还可以包含以下组分中的一种或多种:

- [0103] -稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉;
- [0104] -润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇;
- [0105] -粘合剂,例如淀粉、阿拉伯树胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;
- [0106] -崩解剂,例如淀粉、海藻酸、海藻酸盐或羟乙酸淀粉钠;
- [0107] -泡腾剂;
- [0108] -染料;
- [0109] -调味剂;
- [0110] -润湿剂,例如卵磷脂、聚山梨醇酯、月桂基硫酸盐;和/或
- [0111] -载体。

[0112] 当组合物为液体形式时,组合物适当地以按液体组合物的重量计至少1%,例如3至40%的水平包含本发明的化合物,但是根据预期以单剂量还是以多个较小剂量服用以达到期望的血液酮水平,该水平可以更高,例如最高至按组合物的重量计50%。

[0113] 液体形式的组合物可以包含适合地混合在一起的几种液体组分,或可以包含适当地与液体组分混合或溶解在液体组分中的液体和固体组分。在一个实施方案中,将包含酮的干燥组合物用合适的液体例如水、果汁、酸奶或牛奶稀释,干燥组合物与液体的比例优选为1:1至1:10,更优选1:3至1:7。

[0114] 该组合物可以根据需要作为易于服用的形式的液体产品提供,或作为适用于使用时稀释的浓缩物或糊剂提供。用于与液体组合物一起使用的稀释剂优选是牛奶、果汁或水。

[0115] 如果需要,该组合物也可以以封装形式提供,只要该封装材料和其用量适合人类安全食用。

[0116] 在另一方面,本发明提供了一种试剂盒,其包含根据本发明的第一方面的化合物,优选为根据本发明的酯或组合物,以及酮监测器和任选的关于每单位体重消耗的产品水平和减少肝脏脂肪的剂量方案的说明书。适合地,使用者服用该产品,然后可以周期性地测试他们的血浆酮水平,以确定是否需要进一步摄入酮才能达到或维持期望的血浆酮水平。

[0117] 本发明的一个方面提供了在药物组合物中的如上定义的本发明的化合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0118] 本发明的化合物可以作为药学上可接受的盐存在。如本文所使用,药学上可接受的盐是与药学上可接受的酸或碱形成的盐。药学上可接受的酸包括无机酸,例如盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸或硝酸,以及有机酸,例如柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。药学上可接受的碱包括碱金属(例如钠或钾)和碱土金属(例如钙或镁)氢氧化物,和有机碱,例如烷基胺、芳烷基胺和杂环胺。

[0119] 本发明的化合物可以作为溶剂化物存在。术语“溶剂化物”是指由一个或多个溶质分子,即本发明的化合物或其药学上可接受的盐,与一个或多个溶剂分子形成的复合物或聚集体。这样的溶剂化物通常是具有基本上固定的溶质和溶剂摩尔比的结晶固体。代表性的溶剂例如包括水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸等。当溶剂是水时,形成的溶剂化物是水合物。

[0120] 本发明的化合物包含手性中心。因此,它们可以以外消旋混合物、对映异构体或富含一种或多种立体异构体的混合物的形式使用。所描述和要求保护的本发明的范围包括本发明的化合物的外消旋形式以及单个对映异构体和富含立体异构体的混合物。

[0121] 应当理解,术语“或其药学上可接受的盐或溶剂化物”旨在包括盐和溶剂化物的所有排列,例如本发明的化合物的药学上可接受的盐的溶剂化物。

[0122] 本发明的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体混合的本发明的化合物。即使本发明的化合物(包括其药学上可接受的盐、酯和药学上可接受的溶剂化物)可以单独给予,但它们通常与药物载体、赋形剂或稀释剂混合给予,特别是用于人类治疗。该药物组合物可以在人类和兽医学中用于人类或动物用途。

[0123] 用于本文所述的各种不同形式的药物组合物的这样的合适的赋形剂的实例可以在“Handbook of Pharmaceutical Excipients,第二版, (1994), A Wade和PJ Weller编著”中找到。

[0124] 本发明的组合物(药物的和营养的)可以包含药学上可接受的吸附剂。适合地,吸附剂将本发明的化合物吸附在吸附剂中或吸附剂上。有利地,与在服用没有吸附剂的相同组合物所经历的相比,使用者经历较低程度的化合物的味道(可能尝起来令人反感)。优选地,吸附剂包含能够保留本发明的化合物的晶格或空隙。可以使用在食品中使用或已知在食品中使用的任何吸附剂。合适的吸附剂的实例包括聚合物水凝胶,例如交联的聚羧酸酯均聚物或共聚物的聚合物,包含物,环状低聚糖,例如环糊精和奶粉。吸附剂可以根据特定制剂以任何期望的水平存在,并且以组合物的重量计,可以为5%至80%,例如10%至50%。

[0125] 通常,本发明的受试者是哺乳动物,例如人。

[0126] 通常,本发明的用途涉及口服、肠胃外或静脉内给予化合物。口服给予是优选的。

[0127] 本发明还提供了基本上纯的形式或与一种或多种药学上可接受的稀释剂或载体结合的如本文所定义的化合物,其用于在减少受试者的肝脏脂肪的方法中使用。

[0128] 如本文所使用,术语“基本上纯的形式”通常是指纯度为50%或更高,优选为75%或更高,更优选为90%或更高,甚至更优选为95%或更高,最优选为99%或更高的化合物。

[0129] 以下实施例说明了本发明。

实施例

[0130] 通过参考以下非限制性实施例描述本发明。

[0131] 实施例-肝脏的¹H磁共振光谱(MRS)

[0132] 对年龄、性别、糖尿病持续时间、治疗和HBA1c匹配的三名肥胖受试者(BMI 33±3kg/m²)和七名瘦的受试者(BMI 23±2kg/m²)进行了¹H-MRS扫描,以对肝脏脂肪变性进行定量。

[0133] 对所有受试者称重并进行为期五天的治疗方案,其中每名受试者每天饮用三次饮料,其包含0.393g/kg体重的(R)-3-羟基丁酸-R-1,3-丁二醇单酯,制成3.3ml/kg体重的终体积。下表1显示了饮料配方。

[0134] 表1

| 供应商 | 成分 | 批量大小 (g) | 2.9 | 在调味水中的百分比% | 在调味水中的g/批 | 在最终产品中的g/批 | 在临床样品中的总重量 (g) | 在调味水中的g/批 |
|----------|-----------------------|----------|------|------------|-----------|------------|----------------|-----------|
| | | | | | | | | |
| | 酮 (DeltaG) | | | | 0.4 | 6 | | |
| | | | | | | | | |
| | 蒸馏水 (still water) | 99.27 | 2.93 | 2.9 | 47 | 1244.26 | | |
| | 三氯蔗糖 | 0.022 | 0.00 | | | | 0.28 | |
| | Ace K | 0.016 | 0.00 | | | | 0.20 | |
| | 柠檬酸 | 0.139 | 0.00 | | | | 1.74 | |
| Chr Hans | ColourFruit 黄 400 WWS | 0.200 | 0.01 | | | | 2.50 | |
| Symrise | 桔子调味剂 (650685) | 0.179 | 0.01 | | | | 2.24 | |
| Symrise | 菠萝调味剂 (651743) | 0.179 | 0.01 | | | | 2.24 | |
| | 总计 | 100.00 | 2.95 | 3.3 | 53 | 1253 | | |

[0135] [0136] 没有要求受试者改变其正常饮食,但要保持记录饮食日记。不论起始体重如何,受试者在五天的时期内都减少了1.3公斤。体重减轻结果如图1所示。在每天3次饮用393mg/kg体重的(R)-3-羟基丁酸-(R)-1,3-丁二醇单酯(ΔG®)5天后,7名瘦的受试者(图1a)和3名肥胖受试者(图1b)的体重减轻相同,为1.3kg。

[0137] 在5天开始和结束时对每名受试者进行肝脏¹H-MRS,以确定肝脏脂肪的变化。¹H-MRS测量是在3T Siemens Tim Trio上进行的,使用全身线圈和6通道前加24通道后相控阵列线圈进行信号接收。为了获得肝脏¹H-MRS,将8毫升体素(2x2x2)定位在肝脏中,避开大血

管、胆道结构和脂肪组织堆积。获得具有和不具有水峰抑制的光谱,以相对于水计算肝脏甘油三酯含量的百分比(甘油三酯/水×100)。执行校准脉冲序列以评价最佳水峰抑制脉冲缩放因子。使用专门编写的模块,在Matlab中合并了各个线圈信号。以相长方式对水峰抑制扫描取平均,包括频率校正。使用精确、稳健和高效的光谱(AMARES)拟合算法的高等方法对光谱进行定量。分析了代谢物峰(包括脂质/甘油三酯),并通过使用软约束将先验知识用于所有峰位置。所有峰均使用洛伦兹线形拟合。

[0138] 结果

[0139] 体重减轻结果(图1)表明,本发明使健康和肥胖的受试者都发生体重减轻。在瘦的受试者中,未观察到肝脏脂肪减少(2.3%和2.5%)。肥胖受试者的肝脏甘油三酯水平在5天内下降了约3.4%(从17.5%到14.1%)。将结果与正常/瘦的肝脏和脂肪肝的图像一起绘制在图2中。将观察到,脂肪肝的图像中存在脂肪岛。

[0140] 图2a显示了在每天3次饮用393mg/kg体重的(R)-3-羟基丁酸-(R)-1,3-丁二醇单酯(ΔG^R)5天后,3名肥胖受试者的肝脏脂肪减少了3.4%,而7名瘦的受试者的肝脏脂肪没有减少。图2b示出了正常肝脏和脂肪肝的组织学,各有一幅图。这些样品的组织学存在明显差异。

[0141] 图3a和3b分别显示了瘦的受试者和肥胖受试者的 1H -MRS光谱的代表性实例。图3a显示了肝脏甘油三酯水平为2.6%的瘦的受试者的 1H -MR谱图。这是正常肝脏的 1H 磁共振谱图(下图),显示用于定量肝脏脂肪的光谱的拟合(上面的三幅图)。

[0142] 图3b显示了肝脏甘油三酯水平为16.1%的肥胖受试者的 1H -MR MR谱图。这是脂肪肝的 1H 磁共振谱图(下图),显示了用于定量肝脏脂肪的光谱的拟合(上面的三幅图)。

[0143] 可以看出, 1H -MR可用于诊断患有脂肪肝的受试者。

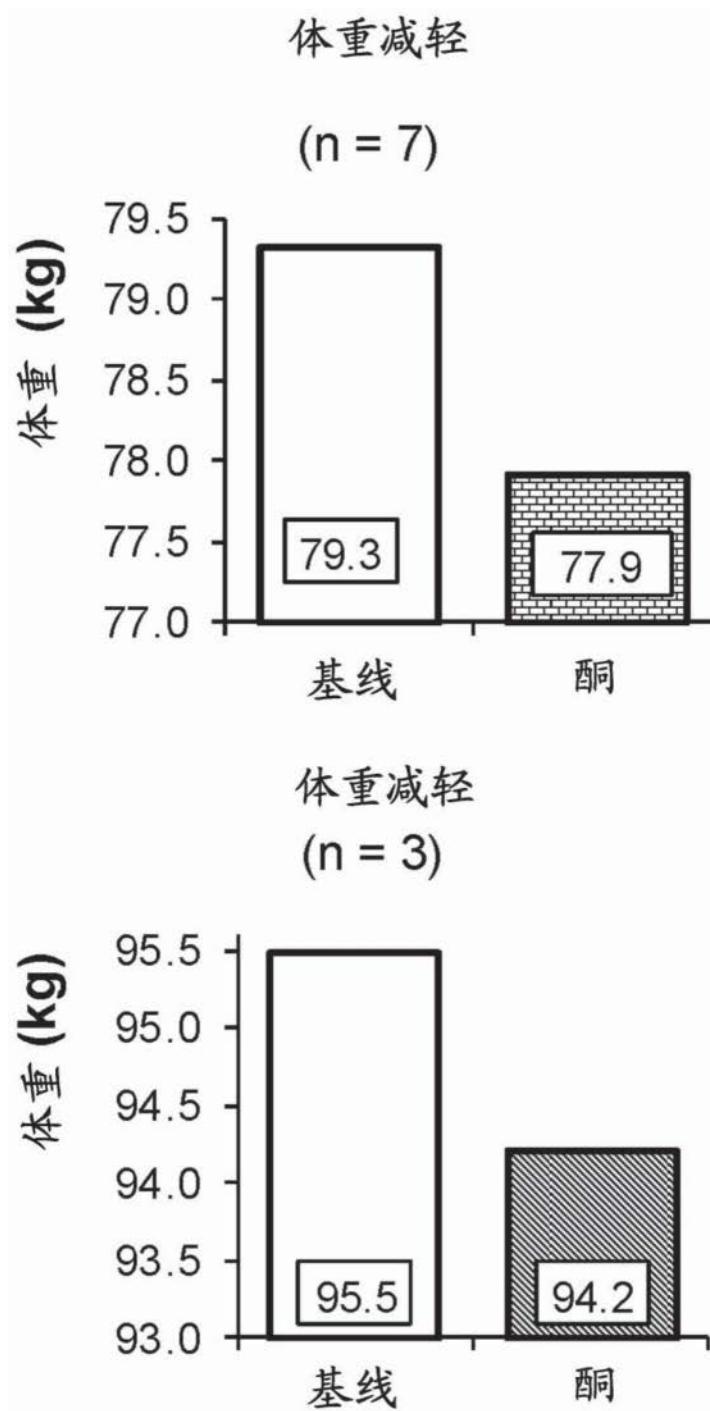


图1

图2a

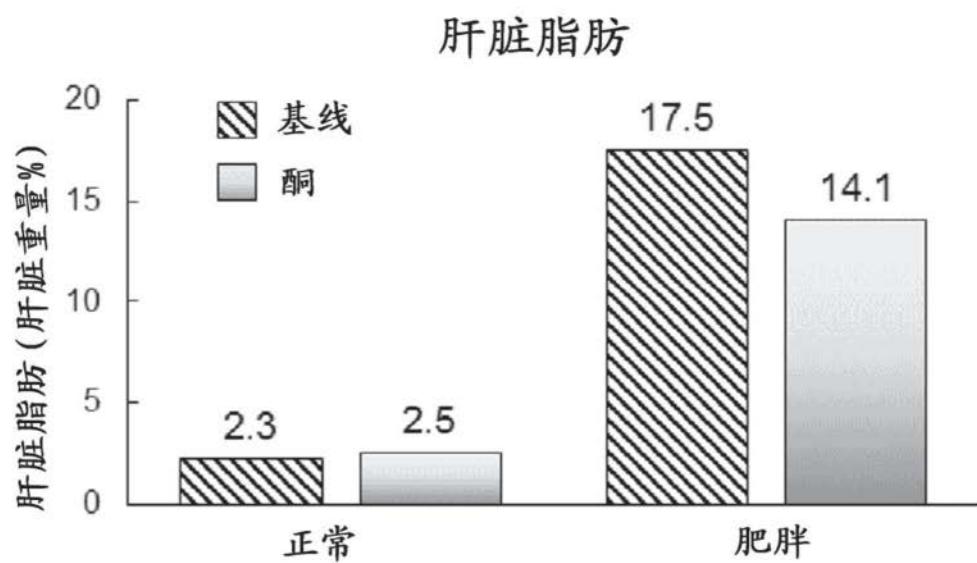


图2b

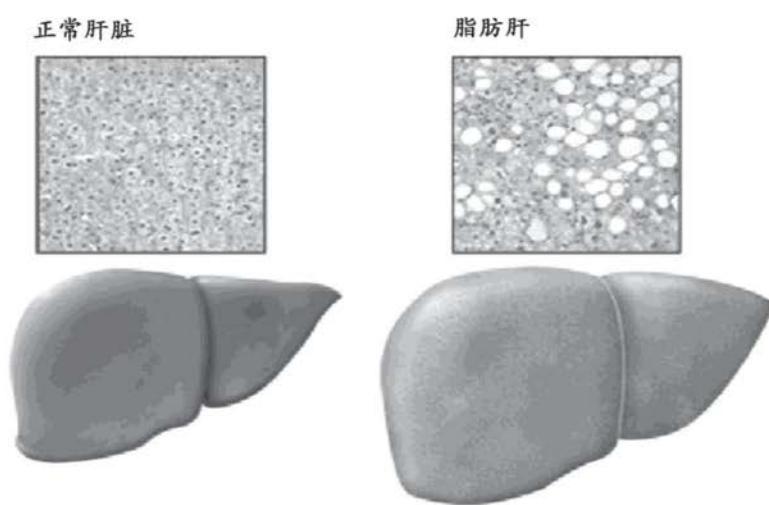


图2

图3a

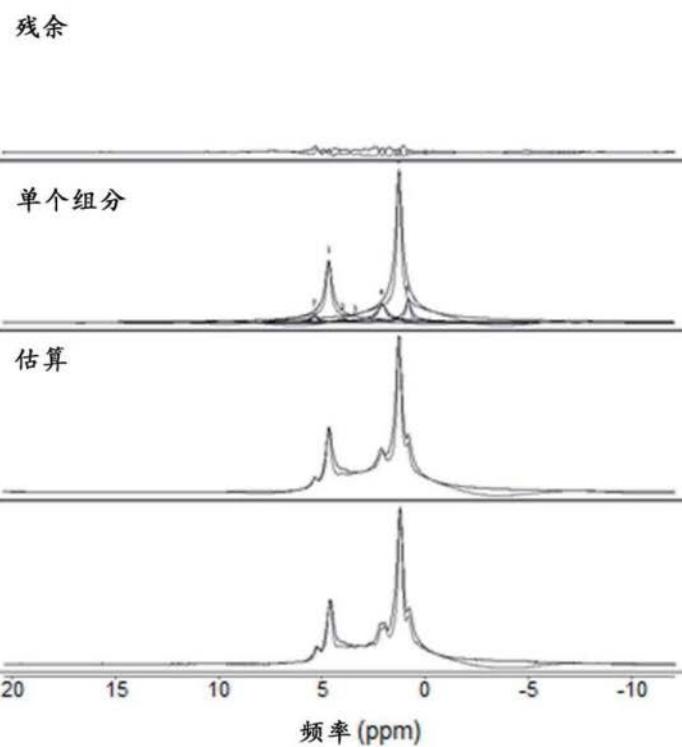


图3b

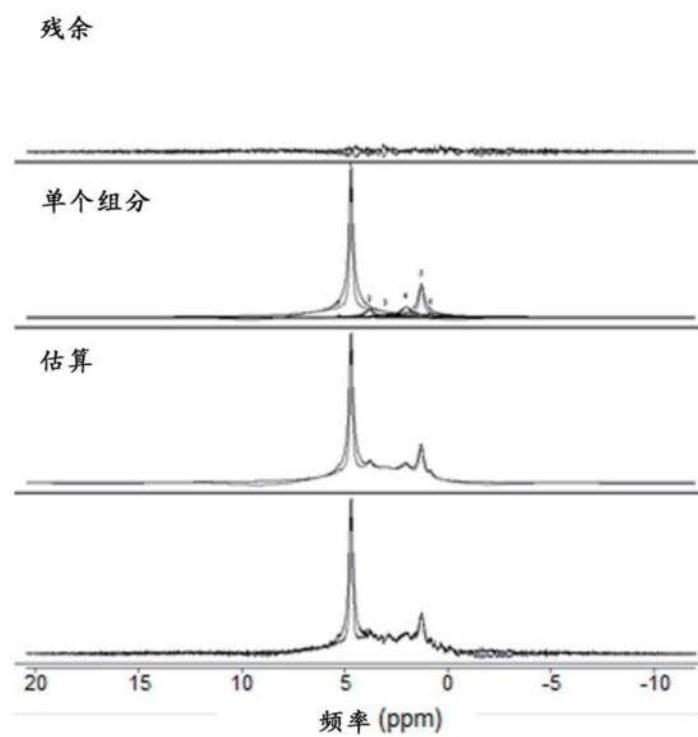


图3