(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 730 879**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/047	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)
A61K 31/22	(2006.01)
A61K 31/365	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2009** **PCT/US2009/030095**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009** **WO09089144**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2009** **E 09701051 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019** **EP 2240017**

(54) Título: **Cuerpos de cetona y ésteres de cuerpos de cetona como agentes reductores de lípidos de la sangre**

(30) Prioridad:

04.01.2008 US 18962 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2019

(73) Titular/es:

OXFORD UNIVERSITY INNOVATION LIMITED (50.0%)
Buxton Court. 3 West Way, Botley
Oxford OX2 0JB, GB y
THE GOVERNMENT OF THE U.S.A, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPT. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (50.0%)

(72) Inventor/es:

CLARKE, KIERAN y
VEECH, RICHARD, LEWIS

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 730 879 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

Cuerpos de cetona y ésteres de cuerpos de cetona como agentes reductores de lípidos de la sangre

Referencia cruzada a solicitud relacionada

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 61/018,962, presentada el 4 de enero de 2008, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad, incluidas todas las figuras, tablas y secuencias de aminoácidos o ácidos nucleicos.

Antecedentes de la invención

La insuficiencia vascular, secundaria a procesos oclusivos en la vasculatura, constituye un fenotipo de enfermedad de amplia aplicabilidad en varios estados de enfermedad comunes, entre los que se incluyen: insuficiencia coronaria, insuficiencia cerebrovascular, insuficiencia vascular periférica y perfusión renal alterada. Entre los principales factores de predisposición conocidos que causan el estrechamiento de la vasculatura se encuentran: 1) colesterol sérico elevado, 2) triglicéridos séricos elevados, 3) glucosa sérica elevada, 4) homocisteína sérica elevada, 5) ciertos procesos inflamatorios y 6) hipertensión.

Los cuerpos cetónicos no pueden ser utilizados por el hígado, por lo que no pueden usarse para sintetizar triglicéridos o colesterol. Los triglicéridos y el colesterol se sintetizan a partir de carbohidratos o lípidos, que proporcionan acetil CoA, y desde allí respectivamente malonil CoA o HMG CoA para las dos vías sintéticas. La principal fuente de colesterol y triglicéridos en la sangre proviene del hígado, donde se excreta en la sangre como VLDL, cuyos ácidos grasos son eliminados por diversos tejidos para dejar la LDL en la sangre.

Los inventores de la presente solicitud de patente han encontrado que alimentar a un sujeto con una dieta que comprende, en parte, ésteres u oligómeros del cuerpo de cetona D-β-hidroxibutirato y grasa dietética reducida puede revertir varios de los factores predisponentes conocidos que conducen a enfermedades vasculares.

Breve sumario de la invención

La divulgación objeto proporciona composiciones para reducir los niveles de colesterol y/o triglicéridos en suero en sujetos como se define en las reivindicaciones. Estas composiciones comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y, opcionalmente, pueden comprender además β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol o cualquier combinación de los mismos solo y, opcionalmente, puede administrarse junto con una dieta baja en grasas a un sujeto. Alternativamente, las composiciones que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sodio, sales de potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol o cualquier combinación de las mismas pueden formularse como suplementos nutricionales (también denominados composiciones nutricionales) o incorporarse en composiciones terapéuticas (composiciones que combinan β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), ésteres de D-β-hidroxibutirato, oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol o cualquier combinación de los mismos y a) agentes antihipertensivos; b) agentes antiinflamatorios; c) agentes reductores de glucosa; o d) agentes antilipémicos) que se administran a un sujeto, opcionalmente en combinación con una dieta baja en grasas, para causar una reducción o disminución de: los niveles séricos de colesterol o los niveles de triglicéridos. La composición también puede reducir uno o más de; niveles de glucosa en suero, niveles de homocisteína en suero, proteínas inflamatorias (por ejemplo, proteína C reactiva) y/o hipertensión en sujetos tratados. Alternativamente, un éster de D-β-hidroxibutirato, opcionalmente en combinación con uno o más de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato racémicos o D-β- hidroxibutirato (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol o cualquier combinación de los mismos puede administrarse solo o en combinación con otros agentes terapéuticos para prevenir o revertir la enfermedad vascular.

Breve descripción de las tablas.

La **Tabla 1** proporciona detalles relacionados con las dietas alimentadas a animales experimentales.

La **Tabla 2** se refiere a los niveles de metabolitos en plasma en ratas que no están en ayunas alimentadas con una de las tres dietas durante 7 o 66 días. La dieta de la cetona duplicó las concentraciones plasmáticas de β-hidroxibutirato a los 7 y 66 días. Los niveles de colesterol total fueron significativamente más bajos en ratas alimentadas con cetona en comparación con ratas alimentadas con una dieta occidental. Después de

66 días con las dietas, los niveles de HDL y LDL en plasma fueron significativamente más bajos, y las proporciones de HDL/LDL tendieron a ser más altas, en las ratas alimentadas con cetona en comparación con las ratas alimentadas con dieta occidental. Los niveles de triacilglicerol fueron significativamente más bajos en las ratas alimentadas con la dieta de cetona, en comparación con las ratas alimentadas con la dieta occidental. No hubo efectos de la dieta en los niveles de ácidos grasos libres en plasma, pero las ratas que recibieron la dieta de cetona durante 66 días tuvieron niveles de glucosa en plasma más bajos.

La **Tabla 3** proporciona una lista de las terapias combinadas utilizadas para el tratamiento de la hipertensión.

Descripción detallada de la invención

La divulgación objeto proporciona composiciones para reducir los niveles del colesterol y/o triglicéridos en suero en sujetos. Estas composiciones comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y pueden comprender adicionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos solos. Alternativamente, composiciones que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente uno o más de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos, pueden formularse como suplementos nutricionales (también denominados composiciones nutricionales) incorporadas en composiciones terapéuticas (composiciones que combinan β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), ésteres de D-β-hidroxibutirato, oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol o cualquier combinación de los mismos y a) agentes antihipertensivos; b) agentes antiinflamatorios; c) agentes reductores de glucosa; o d) agentes antilipémicos) que se administran a un sujeto para causar una reducción o disminución de: los niveles séricos de colesterol y/o los niveles de triglicéridos. La composición también puede reducir los niveles de glucosa en suero, los niveles de homocisteína en suero, las proteínas inflamatorias (por ejemplo, la proteína C reactiva) y/o la hipertensión en los sujetos tratados. Alternativamente, un éster de D-β-hidroxibutirato opcionalmente en combinación con β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos pueden administrarse solos en una dieta normal, o en combinación con otros agentes terapéuticos para prevenir o revertir la enfermedad vascular. En cualquiera de estas realizaciones, las composiciones pueden administrarse a un sujeto en combinación con una dieta baja en grasas.

La solicitud objeto proporciona composiciones que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato opcionalmente en combinación con un β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R 1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos en combinación con:

a) agentes antilipémicos;

b) agentes antihipertensivos (incluidos los tratamientos combinados establecidos en la tabla titulada “Fármacos combinados para el tratamiento de la hipertensión” [Tabla 3]);

c) agentes reductores de glucosa; o

d) agentes antiinflamatorios.

Los ejemplos no limitantes de agentes antihipertensivos que pueden usarse en la formulación de composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen, y no están limitados a, captopril (CAPOTEN), benazepril (LOTENSIN), enalapril (VASOTEC), lisinopril (PRINIVIL, ZESTRIL) fosinopril (MONOPRIL), ramipril (ALTACE), perindopril (ACEON), quinapril (ACCUPRIL), moexipril (UNIVASC), trandolapril (MAVIK), candesartan (ATACAND), eprosartan (TEVETAN), irbesartan (AVAPRO), telmisartan (MYCARDIS), valsartan (DIOVAN), losartan (COZAAR), atenolol (TENORMIN), propranolol (INDERAL), metoprolol (TOPROL), nadolol (CORGARD), betaxolol (KERLONE), acebutolol (SECTRAL), pindolol (VISKEN), bisoprolol (ZEBETA), hidroclorotiazida (HYDRODIURIL), furosemida (LASIX), torsemida (DEMADEX), la combinación de triamtereno e hidroclorotiazida (DYAZIDE), metolazona (ZAROXOLYN), ácido etacrínico, nisoldipina (SULAR), nifedipina (ADALAT, PROCARDIA), nicardipina, (CARDENE), bepridil (VASCOR) isradipidina (DYNACIRC), nimodipina (NIMOTOP), felodipina (PLENDIL), amlodipina (NORVASC), diltiazen (CARDIZEM), verapamilo (CALAN, ISOPTIN), terazosina (HYTRIN), doxazosina (CARDURA),

tamsulosina (FLOMAX), alfuzosina (UROXATRAL), o clonidina (CATAPRES) y las terapias de combinación divulgadas en la tabla a continuación (titulada “Medicamentos combinados para el tratamiento de la hipertensión” (Tabla 3)). Estos agentes se formulan con un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos para proporcionar composiciones útiles para la reducción o disminución de la hipertensión en sujetos tratados. Estas composiciones también se pueden usar para prevenir o revertir la enfermedad vascular en un sujeto.

Con respecto a los agentes reductores de glucosa, existen cuatro clases principales de agentes reductores de glucosa orales. Estas incluyen las biguanidas (por ejemplo, metformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida), tiazolidinodionas e inhibidores de alfa-glucosidasa. Por lo tanto, la invención objeto también proporciona composiciones que comprenden D-β-hidroxibutirato y sus ésteres o sus precursores en combinación con biguanidas (p. Ej., Metformina), sulfonilureas (p. Ej., Gliburida), tiazolidinodionas y/o inhibidores de la alfa-glucosidasa que son útiles para disminuir los niveles de glucosa en la sangre en un sujeto.

La invención objeto también proporciona composiciones que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato opcionalmente con β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β -hidroxibutirato racémicos (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos en combinación con agentes antilipémicos (por ejemplo, probucol, niacina, omega 3 etil ésteres o ácidos grasos omega 3), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colestiramina-sacarosa, colestiramina-aspartame, colesevelam o colestipol), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba o ezetimibasimvastatina), derivados del ácido fíbrico (por ejemplo, fenofibratos o gemfibrozilo) y/o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (amlodipina-atorvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, niacina-lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina). Dichas composiciones se pueden usar para reducir o disminuir los niveles de colesterol en suero o los niveles de triglicéridos en un sujeto.

Composiciones que comprenden agentes antiinflamatorios y un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos también son proporcionados por la solicitud objeto. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a: aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetin, etodolac, ketorolac, oxaprozin o celecoxib. Por lo tanto, la presente invención también proporciona el tratamiento de la inflamación que comprende la administración de composiciones que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquiera de sus combinaciones, solo o en combinación con agentes antiinflamatorios.

La presente invención también proporciona el uso de las composiciones mencionadas anteriormente que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos para la preparación de un medicamento para disminuir o reducir el colesterol sérico; niveles de triglicéridos; niveles de glucosa en suero, niveles de homocisteína en suero, proteínas inflamatorias (por ejemplo, proteína C reactiva) y/o hipertensión en un sujeto. El uso descrito en este párrafo puede comprender opcionalmente la administración de las composiciones mencionadas anteriormente a un sujeto junto con la administración de una dieta baja en grasas a un sujeto.

De este modo, en una realización de la invención, un uso de una composición, como se describe anteriormente, que comprende un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémico (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o forma cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos (solos o en combinación con otros agentes (por ejemplo, a) agentes antilipémicos; b) agentes antihipertensivos (incluidos los tratamientos de combinación establecidos en la tabla 3, titulada “Medicamentos combinados para el tratamiento de la hipertensión”); c) agentes reductores de glucosa; o d) agentes antiinflamatorios) para disminuir o reducir los niveles de colesterol en suero; niveles de triglicéridos; se proporcionan niveles de glucosa en suero, niveles de homocisteína en suero, proteínas inflamatorias (por ejemplo, proteína C reactiva) y/o hipertensión en un sujeto. Estas composiciones pueden administrarse a un sujeto por vía

oral (por ejemplo, en la forma de la dieta del sujeto (una composición nutricional, por ejemplo) o mediante la administración de composiciones terapéuticas que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente un β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos) por vía parenteral, por inyección o por vía rectal. De nuevo, las composiciones descritas en este documento pueden administrarse solas o en combinación con una dieta baja en grasas para el sujeto.

En ciertas realizaciones preferidas, los procedimientos de la solicitud objeto comprenden la administración oral de composiciones que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos. Estas composiciones administradas por vía oral tienen el beneficio de reducir los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y/o glucosa en un sujeto, incluyendo aquellos casos en que las composiciones se administran por vía oral como parte de una dieta baja en grasas para el sujeto. Para los fines de esta invención, el término “sujeto” se dirige a mamíferos y, en ciertas realizaciones, a seres humanos. “Administrar”, “administrado” o “administración” se define como la introducción de las composiciones divulgadas en un sujeto a través de las rutas oral, nasal, ocular, rectal, vaginal y parenteral.

Composiciones que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol o cualquier combinación de las mismas se puede administrado sola (por ejemplo, una composición que comprende β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), ésteres de D-β-hidroxibutirato, oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos y faltando cualquier otro ingrediente terapéutico) o en combinación con otros agentes (por ejemplo, a) agentes antilipémicos; b) agentes antihipertensivos (incluidos los tratamientos combinados que figuran en la Tabla 3, titulado “Medicamentos combinados para el tratamiento de la hipertensión”); c) agentes reductores de glucosa; o d) agentes antiinflamatorios) a través de cualquier vía de administración y, opcionalmente, junto con la administración o ingesta de una dieta baja en grasas por parte del sujeto. Estas vías de administración incluyen, y no se limitan a, subcutánea (SQ), intramuscular (IM), intravenosa (IV), intraperitoneal (IP), intradérmica (ID), a través de la mucosa nasal, ocular u oral (IN), u oralmente (PO). Cuando las composiciones divulgadas en el presente documento se administran por vía oral, las composiciones se pueden proporcionar al sujeto en forma de dieta consumida por el sujeto o en píldoras u otras formas de dosis unitarias. Una forma de dosis unitaria puede ser una preparación envasada, como tabletas, cápsulas y polvos empacados en recipientes de papel o plástico o en viales o ampollas. Además, la dosis unitaria puede ser una preparación a base de líquido o formulada para incorporarse en productos alimenticios sólidos, goma de mascar o pastillas. Como se describe en el presente documento, la frase “en combinación” se debe interpretar como la administración de composiciones que comprenden un éster de D-β-hidroxibutirato, y opcionalmente β-hidroxibutirat o D- β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémico (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos con otros agentes ya sea juntos (en una sola composición), por separado (es decir, una primera composición que comprende un éster de D-β-hidroxibutirato, y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol o cualquier combinación de los mismos y una segunda composición que comprende otro agente (por ejemplo, a) agentes antilipémico; b) agentes antihipertensivos (incluidos los tratamientos combinados establecidos en la tabla titulada “Medicamentos combinados para el tratamiento de la hipertensión” [Tabla 3]); c) agentes reductores de glucosa; o d) agentes antiinflamatorios)) o secuencialmente. Para que la administración secuencial de una primera y segunda composición se considere una terapia de combinación (por ejemplo, “en combinación”), la primera y la segunda composiciones deben administrarse separadas por un intervalo de tiempo que todavía permita que se use la primera composición durante un ciclo de tratamiento de la segunda composición, o que permite que la primera composición muestre una actividad mejorada, particularmente actividad, cuando se compara con los componentes individuales solos. En el contexto de esta invención, el término “actividad” se refiere a una capacidad para disminuir los niveles de colesterol en suero y/o los niveles de triglicéridos y, opcionalmente, los niveles de glucosa en suero, los niveles de azúcar en sangre, los niveles de homocisteína en suero, las proteínas inflamatorias, la inflamación o la presión arterial/hipertensión.

Un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butandiol racémico, R-1,3 butandiol, o cualquier combinación de los mismos se administran a un individuo en una cantidad que da como resultado concentraciones en sangre de entre 0,1 a 25 mM de D-β-hidroxibutirato más acetoacetato, o preferiblemente entre 0,4 a 10 mM o, lo más preferido, entre 0,6 y 3 mM, niveles en la sangre de D-β-hidroxibutirato más acetoacetato. Alternativamente, los procedimientos pueden citar los niveles de un éster de D-β-hidroxibutirato, y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1, 3 butanodiol, o cualquier combinación de los mismos que se administren a un individuo en términos de porcentajes. Por lo tanto, un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butandiol racémico, R-1,3 butandiol, o cualquier combinación de los mismos se puede administrar en cantidades que van del 2 al 100% de la dieta de un individuo, o preferiblemente del 5 al 70% de la dieta de un individuo, o el más preferido del 5 al 30% de la dieta del individuo. Estos porcentajes se refieren a la ingesta calórica total del individuo. Además, cualquier combinación de un éster de D-β-hidroxibutirato y opcionalmente β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (opcionalmente en forma ácida), sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos (por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio), oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 (o más) unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butandiol racémico o R-1,3 butandiol pueden administrarse a un individuo de acuerdo con los procedimientos antes mencionados.

Ejemplos

Los animales se alimentaron con dietas que comprenden los diversos componentes como se exponen en la Tabla 1. Los animales se analizaron para determinar los niveles de colesterol total, los niveles de lipoproteínas de baja densidad, los niveles de lipoproteínas de alta densidad, los niveles de triacilglicerol, los niveles de ácidos grasos libres y los niveles de glucosa en plasma. La **Tabla 2** se refiere a los niveles de metabolitos en plasma en ratas que no están en ayunas alimentadas con una de las tres dietas durante 7 o 66 días. La dieta de la cetona duplicó las concentraciones plasmáticas de β-hidroxibutirato a los 7 y 66 días. Los niveles de colesterol total fueron significativamente más bajos en ratas alimentadas con cetona en comparación con ratas alimentadas con una dieta occidental. Después de 66 días con las dietas, los niveles de HDL y LDL en plasma fueron significativamente más bajos, y las proporciones de HDL/LDL tendieron a ser más altas, en las ratas alimentadas con cetona en comparación con las ratas alimentadas con dieta occidental. Los niveles de triacilglicerol fueron significativamente más bajos en las ratas alimentadas con la dieta de cetona, en comparación con las ratas alimentadas con la dieta occidental. No hubo efectos de la dieta en los niveles de ácidos grasos libres en plasma, pero las ratas que recibieron la dieta de cetona durante 66 días tuvieron niveles de glucosa en plasma más bajos.

Tabla 1 Composición de macronutrientes de la dieta. Todas las dietas contenían la misma energía (kcal/g), pero tenían macronutrientes diferentes.

Dieta	Energía	Grasa	Proteína	Carbohidrato	Cetona
	(Kcal/g)			% kcal	
Occidental	1,76	34	27	39	0
Carbohidrato	1,76	4	26	70	0
Cetona	1,76	4	27	39	30

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en un procedimiento terapéutico para reducir o disminuir los niveles de colesterol en suero y/o los niveles de triglicéridos en suero en un sujeto que comprende la administración de la composición al sujeto para elevar el D-β-hidroxibutirato más acetoacetato en sangre a un nivel dentro del intervalo de 0,1 a 20 mM, comprendiendo la composición un éster de D-β-hidroxibutirato.

2. Una composición para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho procedimiento disminuye o reduce un parámetro biológico seleccionado entre los niveles de colesterol en suero y/o los triglicéridos en suero en un sujeto diabético sin inducir choque de insulina, homocisteína en sangre elevada y niveles de proteína C reactiva en suero, dicho procedimiento comprende alimentar a un sujeto con una dieta que comprende la composición, comprendiendo dicha composición además de dicho éster de D-β-hidroxibutirato, un compuesto seleccionado de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos, opcionalmente en forma ácida, sales fisiológicamente compatibles de β-hidroxibutirato o D-β-hidroxibutirato racémicos, oligómeros de D-β-hidroxibutirato que contienen de 2 a 20 o más unidades monoméricas en forma lineal o cíclica, 1,3 butanodiol racémico, R-1,3 butanodiol o combinaciones de los mismos.

3. Una composición para su uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la composición se administra en forma de la dieta del sujeto.

4. Una composición para uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende una primera composición y una segunda composición en la que dichas composiciones primera y segunda se administran por separado, secuencialmente o juntas y cada composición está en forma de dosificación unitaria y se administra en combinación, la primera composición que comprende dicho éster de D-β-hidroxibutirato y la segunda composición que comprende un agente terapéutico.

5. Una composición para uso en un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho agente terapéutico se selecciona entre agentes reductores de glucosa/azúcar en la sangre, agentes reductores de lípidos (antilipémicos), agentes reductores de la presión arterial (agentes antiinflamatorios), o agentes que reducen la inflamación (agentes antiinflamatorios).

6. Una composición para uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho agente terapéutico adicional se selecciona de: captopril, benazepril, enalapril, lisinopril, fosinopril, ramipril, perindopril, quinapril, moexipril, trandolapril, candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, valsartan, losartan, atenolol, propranolol, metoprolol, nadolol, betaxolol, acebutolol, pindolol, bisoprolol, hidroclorotiazida, furosemida, torsemida, la combinación de triamtereno e hidroclorotiazida, metolazona, ácido etacrínico, nisoldipina, nifedipina, nicardipina, bepridil, isradipina, nimodipina, felodipina, amlodipina, diltiazen, verapamilo, terazosina, doxazosina, tamsulosina, alfuzosina, clonidina, biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinodionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, probucol, niacina, ésteres de etilo omega 3, ácidos grasos omega 3, secuestrantes de ácidos biliares, colestiramina, colestiramina-sacarosa, colestiramina-aspartame, colesevelam, colestipol, inhibidores de absorción de colesterol, ezetimibe, ezetimibe-simvastatina, derivados de ácido fíbrico, fenofibratos, gemfibrozil, inhibidores de HMG-CoA reductasa, amlodipina-atorvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, niacina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ketorolac, oxaprozin o celecoxib

7. Una composición para su uso en un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para reducir los niveles de colesterol y/o triglicéridos en suero, en la que la composición se administra a un sujeto para elevar el D-β-hidroxibutirato más acetoacetato en sangre a un nivel dentro del rango de 0,1 a 20 mM y en el que se reduce la ingesta dietética de grasa por parte de dicho sujeto o el sujeto está consumiendo una dieta baja en grasa.

8. Una composición para uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende una composición única y un agente terapéutico que se selecciona entre: captopril, benazepril, enalapril, lisinopril, fosinopril, ramipril, perindopril, quinapril, moexipril, trandolapril, candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, valsartan, losartan, atenolol, propranolol, metoprolol, nadolol, betaxolol, acebutolol, pindolol, bisoprolol, hidroclorotiazida, furosemida, torsemida, la combinación de triamtereno e hidroclorotiazida, metolazona, ácido etacrínico, nisoldipina, nifedipina, nicardipina, bepridil, isradipina, nimodipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, verapamilo, terazosina, doxazosina, tamsulosina, alfuzosina, clonidina, biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinodionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, probucol niacina, ésteres de etil omega 3, ácidos grasos omega 3, secuestrantes de ácidos biliares, colestiramina, colestiramina-sacarosa, colestiramina-aspartame, colesevelam, colestipol, inhibidores de absorción de colesterol, ezetimiba, ezetimiba-simvastatina, derivados de ácido fíbrico, fenofibratos, gemfibrozil, Inhibidores de HMG-CoA reductasa, amlodpina-atorvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, niacina-lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ketorolac, oxaprozin o celecoxib.

9. Una composición para uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para administración secuencial o coadministración que comprende dos composiciones separadas, en la que dichas dos composiciones separadas comprenden una primera composición que comprende dicho éster de D-β-hidroxibutirato y una segunda composición comprende dicho agente terapéutico adicional que se selecciona de:

a. agentes antilipémicos;

b. agentes antihipertensivos;

c. agentes reductores de glucosa; o

d. agentes antiinflamatorios.

10. Una composición para uso en un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicha segunda composición comprende un agente terapéutico seleccionado de: captopril, benazepril, enalapril, lisinopril, fosinopril, ramipril, perindopril, quinapril, moexipril, trandolapril, candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, valsartan, losartan, atenolol, propranolol, metoprolol, nadolol, betaxolol, acebutolol, pindolol, bisoprolol, hidroclorotiazida, furosemida, torsemida, la combinación de triamtereno e hidroclorotiazida, metolazona, ácido etacrínico, nisoldipina, nifedipina, nicardipina, bepridil, isradipina, nimodipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, verapamilo, terazosina, doxazosina, tamsulosina, alfuzosina, clonidina, biguanidas, sulfonilureas, tiazolidinadionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, probucol, niacina y ésteres de etilo omega 3, ácidos grasos omega 3, secuestrantes de ácidos biliares, colestiramina, colestiramina-sacarosa, colestiramina-aspartame, colesevelam, colestipol, inhibidores de absorción de colesterol, ezetimiba, ezetimiba-simvastatina, derivados de ácido fíbrico, fenofibratos, gemfibrozil, inhibidores de HMG-CoA reductasa, amlodipina-atorvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, niacina-lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ketorolac, oxaprozina o celecoxib.