

**ÉSTERES DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA MEDIA DE BETA-HIDROXIBUTIRATO Y
BUTANODIOL Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA USAR LOS MISMOS**

DECLARACIÓN SOBRE LA INVESTIGACIÓN PATROCINADA POR EL GOBIERNO

5

FEDERAL

Esta invención se preparó con el apoyo del gobierno bajo los Subsidios Nos. R24 DK085610 y K08 AG048354 otorgados por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 10 De conformidad con 35 U.S.C. §119(e), esta solicitud reclama prioridad a la fecha de presentación de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/346,975, presentada el 7 de junio del 2016, la descripción de la cual se incorpora en la presente a manera de referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 Las dietas cetogénicas y cuerpos cetónicos son de interés para el tratamiento de una variedad de trastornos humanos que incluyen epilepsia, demencia y enfermedades del envejecimiento. Los cuerpos cetónicos son pequeños compuestos creados de grasa que sirven como un sustituto para el azúcar cuando las reservas de energía del cuerpo se agotan, tal como cuando se ayuna o durante ejercicio vigoroso. Las dietas cetogénicas estimulan la producción
- 20 de cuerpos cetónicos al contener muy poca azúcar u otros carbohidratos. Los cuerpos cetónicos principales en humanos son acetoacetato (AcAc, por sus siglas en inglés) y β -hidroxibutirato (BHB, por sus siglas en inglés). Las dietas cetogénicas se usan clínicamente como una terapia para la epilepsia, pero a menudo son difíciles de adherir durante largos períodos de tiempo. El contenido de grasa extremadamente alto (y bajo contenido de
- 25 carbohidratos) puede hacer que los alimentos de una dieta cetogénica sean desagradables, y algunas veces causa problemas gastrointestinales, cálculos renales, alto colesterol y otros efectos secundarios.

- El BHB es un intermediario metabólico que es una moneda para generar energía celular, pero también tiene varias funciones de señalización aparte de la producción de
- 30 energía. Cualquiera o ambas funciones de energía y señalización pueden ser importantes para los efectos del BHB en la enfermedad humana. En tiempos de escasez de glucosa, por ejemplo, durante el ayuno o ejercicio vigoroso, el BHB es la moneda mediante el cual la energía almacenada en tejido adiposo se convierte en combustible que se puede usar por células a lo largo del cuerpo para mantener sus funciones. La grasa movilizada de tejido
- 35 adiposo se transporta al hígado y se convierte en BHB. El BHB circula en la sangre a todos los tejidos. Después de absorberse en una célula, el BHB es absorbido en la mitocondria para generar acetil-CoA que se metaboliza adicionalmente en ATP. Esta es la función canónica de

“moneda energética” de BHB.

Además, el BHB puede tener varias funciones de señalización. La mayoría de estas son independientes de su función como una moneda energética, en que son acciones de la molécula de BHB por sí sola y no son en general efectos secundarios en su metabolismo en acetil-CoA y ATP. Las funciones de señalización pueden incluir: 1) inhibición de las histonas desacetilasas de clase I y IIa, con cambios resultantes en modificaciones de histona y expresión génica, como también cambios en estado de acetilación y actividad de proteínas no histónicas; 2) metabolismo en acetil-CoA da como resultado aumento de la producción celular de acetil-CoA para servir como sustrato para enzimas acetiltransferasa, dando como resultado cambios similares en acetilación de proteínas histónicas y no histónicas como la inhibición de desacetilasa; 3) unión covalente a histonas y posiblemente otras proteínas en la forma de lisina- β -hidroxibutilación, que puede tener efectos similares como lisina-acetilación; 4) enlace y activación de receptor del receptor 2 de ácido hidroxicarboxílico (HCAR2, por sus siglas en inglés) con alteraciones resultantes en metabolismo de tejido adiposo; 5) enlace e inhibición de receptor del receptor 3 de ácido graso libre (FFAR3, por sus siglas en inglés) con cambios resultantes en la activación de sistema nervio simpático y tasa metabólico de todo el cuerpo; e 6) inhibición del inflammasoma del receptor 3 similar a NOD (NLRP3, por sus siglas en inglés).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Los aspectos de la presente descripción incluyen compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso (por ejemplo, ésteres de ácido graso de β -hidroxibutirato), ésteres de ácido graso de butanodiol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que tienen uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de ácido graso de butanodiol. También se proporcionan métodos para tratar un sujeto al administrar uno o más ésteres al sujeto. También se describen kits que contienen uno o más de los ésteres de sujeto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las FIGURAS 1A y 1B representan la ^1H -RMN y GC-MS, respectivamente, de un éster sustituido con C6 de β -hidroxibutirato de acuerdo con ciertas modalidades.

Las FIGURAS 2A y 2B representan el ^1H -RMN y GC-MS, respectivamente, de un éster sustituido con C8 de β -hidroxibutirato de acuerdo con ciertas modalidades.

Las FIGURAS 3A y 3B representan el ^1H -RMN y GC-MS, respectivamente, de un compuesto de β -hidroxiéster de ácido graso sustituido con C6 de acuerdo con ciertas modalidades.

Las FIGURAS 4A y 4B representan el ^1H -RMN y GC-MS, respectivamente, de un éster sustituido con acilo C6 de butanodiol de acuerdo con ciertas modalidades.

Las FIGURAS 5A y 5B representan el ^1H -RMN y GC-MS, respectivamente, de un éster sustituido con acilo C8 de butanodiol de acuerdo con ciertas modalidades.

Las FIGURAS 6A, 6B y 6C representan la función biológica de ésteres C6 y C8 de butanodiol y β -hidroxibutirato según probado por inyección intraperitoneal en ratones machos C57BL/6 tipo silvestre a dos dosis cada uno. La FIGURA 6A representa concentración de plasma durante más de 6 horas después de la inyección de ésteres C6 y C8 de β -hidroxibutirato. La FIGURA 6B representa la concentración de plasma durante más de 6 horas después de la inyección de ésteres C6 y C8 de butanodiol. La FIGURA 6C representa la concentración de plasma durante más de 4 horas después de la inyección de ésteres C6 y C8 de β -hidroxibutirato.

Las FIGURAS 7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F, 7G y 7H demuestran que la dieta cetogénica, pero no ayunando, redujo de manera consistente picos epileptiformes en ratones APPJ20. (FIGURA 7A) El EEG de 23 horas registrado 2 días después del inicio de la KD mostró ~30% de reducción de pico en comparación con la línea de referencia anterior en la dieta de control. Ayuno durante la noche no mostró ningún cambio. (FIGURA 7B) Los picos por hora totales durante los registros de EEG de 23 horas. (FIGURA 7C) Reducciones de pico en ratones individuales, normalizado a cada registro de línea de referencia del ratón (círculos rellenos, $P < 0.05$; bar = medio). (FIGURA 7D) El movimiento fue similar en todas las condiciones de dieta, así como (FIGURA 7E) la actividad gamma normalizada en general. (FIGURA 7F) Líneas de regresión lineal de mejor ajuste con 95% de CI para diagramas de dispersión de picos y movimiento por minuto. APPJ20 normalmente tiene picos más bajos con alto movimiento exploratorio; en la KD los picos son más bajos en todos los niveles de movimiento. (FIGURA 7G) Las líneas de regresión lineal de mejor ajuste con 95% de CI para diagramas de dispersión de actividad gamma y movimiento normalizado por minuto que muestra ningún cambio en la tasa de inducción de la actividad gamma por movimiento en la KD. (FIGURA 7H) La potencia gamma media en general no ha cambiado en la KD. Los valores P mediante la prueba T para comparaciones bidireccionales y ANOVA con corrección de Tukey para múltiples comparaciones. Ratones N=9-12 por condición; datos para FIGURAS 7A, 7B, 7D, 7E muestran N=7 que completo todas las condiciones con datos de alta calidad.

Las FIGURAS 8A, 8B, 8C, 8D, 8E, 8F 8G y 8H representan que la reducción en picos epileptiformes por la KD continuo durante meses, y se asocia con un mejoramiento cognitivo en habituación al campo abierto. (FIGURA 8A) Línea del tiempo experimental. (FIGURA 8B) En siete EEGs de 50 minutos, APPJ20 en la KD tuvo ~40% de picos reducidos en comparación con ratones en la dieta de control. (FIGURA 8C) Picos medio/min en el periodo de registro de 50 min; los picos para ratones en la dieta de control se elevaron a medida que la actividad exploratoria disminuyó tarde en los registros. (FIGURA 8D) Las líneas de regresión lineal de mejor ajuste con 95% de CI para diagramas de dispersión de picos y movimiento por minuto mostraron que en la KD los picos son más bajos en todos los niveles de movimiento. (FIGURA 8E) El movimiento total (roturas de haz) durante los campos abiertos

post-habituación en los días 53 y 72 muestra que la exploración es similar entre APP en la KD y NTG de control. (FIGURAS 8F-8H) Movimiento total (FIGURA 8F), crianzas (FIGURA 8G) y movimientos centrales (FIGURA 8H) todos son similares entre APP en la KD y NTG de control, mostrando habituación exitosa. Los valores P mediante la prueba T para comparaciones bidireccionales y ANOVA con corrección de Tukey para múltiples comparaciones. N=4-6 por grupo.

Las FIGURAS 9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F, 9G y 9H demuestran que la dieta cetogénica a largo plazo mejora la cognición como también, en machos, la supervivencia. (FIGURA 9A) Cambio en pesos corporales para ratones APPJ20 y NTG ya sea en la KD o dieta de control, comenzó a los 2 meses de edad. (FIGURA 9B) Los niveles de BHB en plasma son la media de seis mediciones matutinas tomadas aproximadamente cada dos semanas desde el inicio del estudio. (FIGURAS 9C, 9D) Curvas de supervivencia para machos y hembras APPJ20, respectivamente, en la KD contra la dieta de control. No hubo muertes entre los ratones NTG. (FIGURAS 9E-9H) El laberinto acuático de Morris se llevó a cabo tres meses después del inicio de las dietas. Los ensayos de sonda se llevaron a cabo 24 horas después del entrenamiento final de la plataforma oculta; el entrenamiento inverso inició 24 horas después del ensayo de sonda inicial. Los ratones APP en la KD mostraron un mejor aprendizaje tanto en entrenamiento inicial como inverso (FIGURAS 9E, 9G) pero sin diferencia en ensayos de sonda (FIGURAS 9F, 9H). Los valores P mediante la prueba T para comparaciones bidireccionales y ANOVA con corrección de Tukey para múltiples comparaciones. N=21-26 por grupo genotipo-dieta al inicio del estudio; N=11-14 por grupo para laberinto acuático.

Las FIGURAS 10A, 10B, 10C, 10D, 10E y 10F demuestran que los compuestos descritos en la presente que se metabolizan a BHB redujeron inmediatamente los picos epileptiformes. (FIGURA 10A) Esquemática de compuestos cetogénicos ejemplares que tienen un éster de ácido graso de cadena media unido a BHB. (FIGURAS 10B-10F) El grupo de ratones se fue inyectado tanto con C6-BHB y salina normal en diferentes días, con EEGs registrados antes y después de cada inyección. (FIGURA 10B) La inyección de C6-BHB aumentó los niveles de BHB en la sangre, medidos aproximadamente 70-80 minutos después de la inyección (después de EEG). (FIGURA 10C) La inyección de C6-BHB reduce los picos en comparación tanto a líneas de referencia de preinyección como inyección de solución salina. (FIGURA 10D) La gráfica de picos promedio durante los 50 minutos de registro de EEG muestra la reducción consistente después de la inyección de C6-BHB, similar a KD. (FIGURA 10E) Análisis de reducción de pico después de C6-BHB, en comparación con después de la solución salina, al nivel de ratón individual muestra reducciones significativas para la mayoría de los ratones (círculos rellenos, $P < 0.05$; bar = medio). (FIGURA 10F) La diferencia en picos entre C6-BHB e inyección con solución salina fue más pronunciada cuando los ratones están en reposo (y la actividad gamma es la más baja), similar a KD. Los valores P mediante

la prueba T para comparaciones bidireccionales y ANOVA con corrección de Tukey para múltiples comparaciones. N=22, análisis limitado a 17 ratones que completaron todas las condiciones con datos de alta calidad.

La FIGURA 11 representa la ingesta a lo largo del tiempo de alimentos que contienen diferentes concentraciones de ésteres C6 de β -hidroxibutirato.

La FIGURA 12 representa pérdida de peso a lo largo del tiempo después de ingerir alimentos que contienen diferentes cantidades de ésteres C6 de β -hidroxibutirato.

La FIGURA 13 representa los niveles de glucosa en la sangre de ratones a lo largo del tiempo mientras se alimentan con alimentos que contienen diferentes cantidades de ésteres C6 de β -hidroxibutirato.

La FIGURA 14 representa la concentración de sangre de β -hidroxibutirato con el tiempo después de alimentar a los ratones con alimentos que contienen diferentes cantidades de ésteres C6 de β -hidroxibutirato.

La FIGURA 15 representa la ingesta con el tiempo de alimentos que contienen los diferentes ésteres de butanodiol y β -hidroxibutirato.

La FIGURA 16 representa el cambio en peso de los ratones con el tiempo cuando se alimentan con composiciones alimenticias suplementados con los diferentes ésteres de butanodiol y β -hidroxibutirato.

La FIGURA 17 representa los niveles de glucosa en la sangre de ratones con el tiempo mientras se alimentan con alimentos suplementados con diferentes ésteres de butanodiol y β -hidroxibutirato.

La FIGURA 18 representa la concentración de sangre de β -hidroxibutirato con el tiempo después de alimentar a los ratones con alimentos que contienen diferentes ésteres de butanodiol y β -hidroxibutirato.

La FIGURA 19 representa una comparación del β -hidroxibutirato de plasma, glucosa en la sangre e ingesta calórica de ratones que consumieron el alimento de control y ratones que consumieron alimentos suplementados con ésteres C6 de β -hidroxibutirato.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Como se usa en la presente, los términos “tratamiento”, “que trata”, y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente una afección, enfermedad, proceso patológico o síntoma del mismo y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa para una afección, enfermedad, proceso patológico y/o efecto adverso atribuible a la afección, enfermedad o proceso patológico. El “tratamiento”, como se usa en la presente, incluye, por ejemplo, cualquier tratamiento de una afección, enfermedad o proceso patológico en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) prevenir la afección, enfermedad o

proceso patológico que ocurre en un sujeto que se puede predisponer a la afección, enfermedad o proceso patológico pero que no se ha diagnosticado como que lo tiene; (b) inhibir la afección o enfermedad, es decir, deteniendo su desarrollo; y (c) aliviar la afección, enfermedad, o proceso patológico, es decir, provocar regresión de la afección, enfermedad o proceso patológico.

Los términos “individuo”, “sujeto”, “hospedero”, y “paciente”, usados de manera intercambiable en la presente, se refieren a un mamífero, incluyendo, pero no se limita a, murinos (ratas, ratones), primates no humanos, humanos, caninos, felinos, ungulados (por ejemplo, equinos, bovinos, ovinos, porcinos, caprinos)), etc.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero u otro sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar este tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variara dependiendo en el compuesto o la célula, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratarse.

Los términos “coadministración” y “en combinación con” incluyen la administración de dos o más agentes terapéuticos ya sea de manera simultánea, concurrente o secuencial dentro de ningún límite de tiempo específico. En una modalidad, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una modalidad, los agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otras modalidades, los agentes terapéuticos están en composiciones separadas o formas de dosificación unitaria. En ciertas modalidades, un primer agente se puede administrar antes de (por ejemplo, minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), concomitantemente con, o subsecuentemente a (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) la administración de un segundo agente terapéutico.

Como se usa en la presente, una “composición farmacéutica” está destinada a abarcar una composición adecuada para su administración a un sujeto, tal como un mamífero, especialmente un humano. En general, una “composición farmacéutica” es estéril, y está libre de contaminantes que son capaces de provocar una respuesta indeseable dentro del sujeto (por ejemplo, el compuesto(s) en la composición farmacéutica es de grado farmacéutico). Las composiciones farmacéuticas se pueden diseñar para su administración a sujetos o pacientes en necesidad de las mismas mediante un número de diferentes vías de administración que incluyen oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, intratraqueal y similares.

En algunas modalidades, la composición es adecuada para su administración mediante una vía transdérmica, usando un potenciador de penetración en lugar de dimetilsulfóxido (DMSO). En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración mediante otra vía en lugar de administración transdérmica. Una composición farmacéutica podría, en algunas modalidades, incluir un compuesto sujeto y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, un excipiente farmacéuticamente aceptable es distinto que DMSO.

Como se usa en la presente, los “derivados farmacéuticamente aceptables” de un compuesto de la invención incluyen sales, ésteres, ésteres de enol, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemiacetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos. Estos derivados se pueden preparar fácilmente por aquellos expertos en esta técnica usando métodos conocidos para esta derivatización. Los compuestos producidos se pueden administrar a animales o humanos sin efectos tóxicos sustanciales y están farmacéuticamente activos o son profármacos.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto quiere decir que está farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Estas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenbis(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original ya sea se reemplaza por un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

El “agente activo” se refiere a una sustancia química o compuesto que ejerce una acción farmacológica y tiene la capacidad de tratar, prevenir o mejorar una o más condiciones/enfermedades (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) como se describe en la presente. Ejemplos de agentes activos de interés incluyen compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso (por ejemplo, ésteres de ácido graso de β -hidroxibutirato) y ésteres de ácido graso

de butanodiol.

El “profármaco” se refiere a un derivado de un agente activo que requiere una transformación dentro del cuerpo para liberar el agente activo. En ciertas modalidades, la transformación es una transformación enzimática. Los profármacos son frecuentemente, aunque no necesario, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten al agente activo.

Definición de Terminología Química Seleccionada

La nomenclatura de ciertos compuestos o sustituyentes se usa en su sentido convencional, tal como se describe en la literatura química que incluye, pero no se limita a Loudon, Organic Chemistry, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001.

Como se usa en la presente, el término “alquilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturado derivado mediante la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano original. Típicos grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilo, propilos tal como propan-1-ilo o propan-2-ilo; y butilos tal como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo o 2-metil-propan-2-ilo. En algunas modalidades, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. En otras modalidades, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono. Todavía en otras modalidades, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono.

El “alcanilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo cíclico o de cadena lineal o ramificado saturado derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano. Típicos grupos alcanilos incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tal como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tal como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares.

“Alquilenio” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada, que tiene usualmente de 1 a 40 átomos de carbono, más usualmente 1 a 10 átomos de carbono e incluso más usualmente 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tal como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), los isómeros de propileno (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) y similares.

“Alquenilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificado o cíclico insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno. El grupo puede estar en la conformación cis o trans sobre el doble enlace(s). Típicos grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tal como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo;

cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tal como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

5 “Alquinilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo de cadena línea, ramificada o cíclico insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino. Típicos grupos alquinilos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tal como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tal como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

10 “Acilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-C(O)R^{30}$, donde R^{30} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se define en la presente y versiones sustituidas de los mismos. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo, piperonilo, succinilo, y
15 malonilo y similares.

El término “aminoacilo” se refiere al grupo $-C(O)NR^{21}R^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} independientemente se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{21} y R^{22} se unen
20 opcionalmente con el nitrógeno unido al mismo para formar Un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico
25 sustituido son como se define en la presente.

“Alcoxi” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-OR^{31}$ donde R^{31} representa un alquilo o grupo cicloalquilo como se define en la presente. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares.

30 “Alcoxycarbonilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-C(O)OR^{31}$ donde R^{31} representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo y similares.

35 “Arilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical de hidrocarburo aromático monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillo aromático. Típicos grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno,

antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, piranteno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En ciertas modalidades, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, un grupo arilo comprende de 6 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo arilo son fenilo y naftilo.

“Aralalquilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazada a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se remplaza con un grupo arilo. Típicos grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, benzilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobenzilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Donde se pretenden porciones alquilo específicas, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. En ciertas modalidades, un grupo arilalquilo es (C_7-C_{30}) arilalquilo, por ejemplo, la porción acanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_{10}) y la porción arilo es (C_6-C_{20}) . En ciertas modalidades, un grupo arilalquilo es (C_7-C_{20}) arilalquilo, por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C_1-C_8) y la porción arilo es (C_6-C_{12}) .

“Arlarilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo de hidrocarburo monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillo en el que dos o más sistemas de anillo aromático idénticos o no idénticos se unen directamente juntos por un solo enlace, donde el número de estas uniones de anillos directos es uno menos que el número de sistemas de anillos aromáticos involucrados. Típicos grupos Arilarilo incluyen, pero no se limitan a, bifenilo, trifenilo, fenil-naftilo, binaftilo, bifenilo-naftilo y similares. Cuando se especifica el número de átomos de carbono en un grupo arilarilo, los números se refieren a los átomos de carbono que comprenden cada anillo aromático. Por ejemplo, el (C_5-C_{14}) arilarilo es un grupo arilarilo en el que cada anillo aromático comprende de 5 a 14 carbonos, por ejemplo, bifenilo, trifenilo, binaftilo, fenilnaftilo, etc. En ciertas modalidades, cada sistema de anillo aromático de un grupo arilarilo es independientemente un (C_5-C_{14}) aromático. En ciertas modalidades, cada sistema de anillo aromático de un grupo arilarilo es independientemente un (C_5-C_{10}) aromático. En ciertas modalidades, cada sistema de anillo aromático es idéntico, por ejemplo, bifenilo, trifenilo, binaftilo, trinaftilo, etc.

“Cicloalquilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloalcanilo” o “cicloalquenilo”. Típicos grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y

similares. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es (C₃–C₁₀) cicloalquilo. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es (C₃–C₇) cicloalquilo.

“Cicloheteroalquilo” o “heterociclilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplaza independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Típicos heteroátomos para reemplazar el átomo(s) de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura “cicloheteroacnilo” o “cicloheteroalquenilo”. Típicos grupos Cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina y similares.

“Heteroalquilo, Heteroalcanilo, Heteroalquenilo” por sí solos o como parte de otro sustituyente se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con los mismos o diferentes grupos heteroatómicos. Típicos grupos heteroatómicos que se pueden incluir en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -S-S-, -O-S-, -NR³⁷R³⁸-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR³⁹R⁴⁰-, -PR⁴¹-, -P(O)₂-, -POR⁴²-, -O-P(O)₂-, -S-O-, -S-(O)-, -SO₂-, -SnR⁴³R⁴⁴- y similares, donde R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

“Heteroarilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo individual de un sistema de anillo heteroaromático. Típicos grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, benzodioxol y similares. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es de heteroarilo de 5-20 miembros. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilo es de heteroarilo de 5-10 miembros. En ciertas modalidades, los grupos heteroarilo son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

“Heteroarilalquilo” por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazado a un átomo de carbono,

típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se remplaza con un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden porciones alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-30 miembros, por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es de 1-10 miembros y la porción heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros. En ciertas modalidades, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-20 miembros, por ejemplo, la porción alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es de 1-8 miembros y la porción heteroarilo es un heteroarilo de 5-12 miembros.

El “Sistema de Anillo Aromático” por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillo cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Específicamente, incluido dentro de la definición de “sistema de anillo aromático” son sistemas de anillo fusionado en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados e insaturados, tal como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. típicos sistemas de anillo aromático incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisen, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, piranteno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares.

El “Sistema de Anillo Heteroaromático” por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillo aromático en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se remplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Típicos heteroátomos para remplazar los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. específicamente incluidos dentro de la definición de “sistemas de anillo heteroaromático” son sistemas de anillo fusionado en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tal como, por ejemplo, arsinol, benzodioxan, benzofuran, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Típicos sistemas de anillo heteroaromático típico incluyen, pero no se limitan a, arsinol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

“Sustituido” se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno son remplazados de manera independiente con el mismo o diferente sustituyente(s). Típicos sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilendioxi (tal como metilendioxi), -M, -R⁶⁰, -O⁻,

$=O$, $-OR^{60}$, $-SR^{60}$, $-S^-$, $=S$, $-NR^{60}R^{61}$, $=NR^{60}$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$,
 $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{60}$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2R^{60}$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^{60})(O^-)$,
 $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$, $-C(O)R^{60}$, $-C(S)R^{60}$, $-C(O)OR^{60}$, $-C(O)NR^{60}R^{61}$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^{60}$,
 $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{62}C(S)NR^{60}R^{61}$, $-NR^{62}C(NR^{63})NR^{60}R^{61}$ y $-C(NR^{62})NR^{60}R^{61}$ donde M es
5 halógeno; R^{60} , R^{61} , R^{62} y R^{63} son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R^{60} y R^{61} juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R^{64} y R^{65} son independientemente
10 hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R^{64} y R^{65} juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En ciertas modalidades, los sustituyentes incluyen $-M$, $-R^{60}$, $=O$, $-OR^{60}$, $-SR^{60}$, $-S^-$, $=S$, $-NR^{60}R^{61}$, $=NR^{60}$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$,
15 $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^{60}$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2R^{60}$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^{60})(O^-)$, $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$, $-C(O)R^{60}$, $-C(S)R^{60}$, $-C(O)OR^{60}$, $-C(O)NR^{60}R^{61}$, $-C(O)O^-$, $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$. En ciertas modalidades, los sustituyentes incluyen $-M$, $-R^{60}$, $=O$, $-OR^{60}$, $-SR^{60}$, $-NR^{60}R^{61}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{60}$, $-P(O)(OR^{60})(O^-)$, $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$, $-C(O)R^{60}$, $-C(O)OR^{60}$, $-C(O)NR^{60}R^{61}$, $-C(O)O^-$. En ciertas modalidades, los sustituyentes incluyen $-M$,
20 $-R^{60}$, $=O$, $-OR^{60}$, $-SR^{60}$, $-NR^{60}R^{61}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{60}$, $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$, $-C(O)R^{60}$, $-C(O)OR^{60}$, $-C(O)O^-$, donde R^{60} , R^{61} y R^{62} son como se define anteriormente. Por ejemplo, un grupo sustituido puede portar un sustituyente metilendioxi o uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo alquilo (1-4C) y un grupo alcoxi (1-4C).

Los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más centros quirales
25 y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tal como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. En consecuencia, todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos que incluyen la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diaestereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y
30 estereoisoméricas se incluyen en la descripción de los compuestos en la presente. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componente usando las técnicas de separación o técnicas de síntesis quirales muy bien conocidas por la persona experta. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de las
35 mismas. En consecuencia, las estructuras químicas representadas en la presente abarcan todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos isotópicamente etiquetados donde uno o más átomos

tienen una masa atómica diferente de la masa atómica convencionalmente encontrada en naturaleza. Ejemplos de isotopos que se pueden incorporan en los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas como también formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, los compuestos pueden estar hidratados o solvatados. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente y se pretende que estén dentro del alcance de la presente descripción.

Antes de que se describa de manera adicional la presente invención, se debe entender que esta invención no se limita a modalidades particulares descritas, como tal puede, por supuesto, variar. También se debe entender que la terminología usada en la presente es para el propósito de describir únicamente las modalidades particulares, y no pretende ser limitante, debido a que el alcance de la presente invención se limitará solo por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporcionan un intervalo de valores, se debe entender que cada valor intermedio, a la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en este intervalo indicado, está abarcado dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños se pueden incluir de manera independiente en intervalos más pequeños, y también están abarcados dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de estos límites incluidos también se incluyen en la invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos científicos usados en la presente tienen el mismo significado como lo entiende comúnmente un experto en la técnica al cual pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a aquellos descritos en la presente también se pueden usar en la práctica o prueba de la presente invención, Los métodos y materiales preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en la presente mediante referencia a los métodos y/o materiales descritos en relación con lo que se citan las publicaciones.

Cabe señalar que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “uno/una”, y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Como tal, esta declaración está destinada a servir como base antecedente para uso de esta terminología exclusiva como “solamente”, “únicamente” y similares en conexión con la recitación de los elementos de reivindicación o uso de una limitación “negativa”.

Se aprecia que ciertas características de la invención, que son, para claridad, descritas

en el contexto de modalidades separadas, también se puede proporcionar en combinación con una modalidad individual. A la inversa, varias características de la invención, que son, para ser breve, descritas en el contexto de una modalidad individual, también se pueden proporcionar de manera separa o en cualquier sub-combinación adecuada. Todas las combinaciones de las modalidades que pertenecen a la invención están específicamente abarcadas por la presente invención y se describen en la presente como si todas y cada combinación fueran descritas individual y explícitamente. Además, todas las sub-combinaciones de las varias modalidades y elementos de las mismas también están específicamente abarcadas por la presente invención y se describen en la presente como si todas y cada sub-combinación fueran descritas individual y explícitamente.

Las publicaciones descritas en la presente se proporcionan solamente para su descripción antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a ser anterior a la publicación. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales por lo que se debe confirmar de manera independiente.

La presente descripción proporciona compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso (por ejemplo, ésteres de ácido graso de β -hidroxibutirato), ésteres de ácido graso de butanodiol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que tienen uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de ácido graso de butanodiol.

La presente descripción además proporciona métodos para tratar un sujeto al administrar uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol al sujeto. En algunas modalidades, los métodos incluyen tratar enfermedad de Alzheimer en un sujeto diagnosticado como que tiene la enfermedad de Alzheimer al administrar al sujeto uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso descritos en la presente y/o uno o más ésteres de butanodiol descritos en la presente. En algunos casos, la cantidad de los uno o más de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o los uno o más ésteres de butanodiol administrado al sujeto es suficiente para reducir la actividad epileptiforme en el sujeto. En ciertos casos, la cantidad de los uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o los uno o más ésteres de butanodiol administrados al sujeto es suficiente para aumentar la cognición en el sujeto.

La presente descripción además proporciona método para tratar una o más de epilepsia, mal de Parkinson, insuficiencia cardíaca, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, choque hemorrágico, lesión pulmonar aguda después de la reanimación con líquidos, lesión renal aguda, infarto al miocardio, isquemia al miocardio, diabetes, glioblastoma multiforme, neuropatía diabética, cáncer de próstata, esclerosis lateral amiotrófica,

enfermedad de Huntington, linfoma cutáneo de células T, mieloma múltiple, linfoma periférico de células T, VIH, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, degeneración macular relacionada con la edad, gota, aterosclerosis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple al administrar uno o más de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso descritos en la presente y/o uno o más de los ésteres de butanodiol descritos en la presente al sujeto.

La presente descripción también proporciona compuestos, la administración de la cual proporciona una mayor concentración de cuerpo cetónico en un sujeto. Los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso (por ejemplo, ésteres de ácido graso de β -hidroxibutirato) y ésteres de ácido graso de butanodiol como se describen en la presente liberan, mediante hidrólisis del éster, β -hidroxibutirato o butanodiol que aumenta la concentración de cuerpo cetónico en el sujeto y una fuente suplementaria de ácidos grasos de cadena media que proporciona producción sostenida de cuerpo cetónico por el sujeto. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona ésteres de ácido graso de β -hidroxibutirato que hidrolizan, después de la administración, un β -hidroxibutirato y ácidos grasos de cadena media. En estas modalidades, la liberación de β -hidroxibutirato proporciona un aumento en la concentración de cuerpo cetónico en el sujeto y los ácidos grasos de cadena media hidrolizados proporcionan un sustrato para la producción fisiológica sostenida de cuerpos cetónicos. En otras modalidades, la presente descripción proporciona ésteres de ácido graso de butanodiol que se hidrolizan después de la administración a butanodiol y ácidos grasos de cadena media. En estas modalidades, la liberación de butanodiol proporciona un aumento en la producción de cuerpo cetónico en el sujeto y los ácidos grasos de cadena media hidrolizados proporcionan un sustrato adicional para la producción fisiológica sostenida de cuerpos cetónicos.

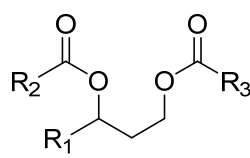
Compuestos de β -Hidroxiéster de Ácido Graso y Ésteres de Ácido Graso de Butanodiol

Los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y ésteres de ácido graso de butanodiol adecuados para practicar los métodos (descrito con mayor detalle más adelante) incluyen un compuesto de las Fórmulas I y II, como se describe a continuación.

Compuestos de las Fórmulas I y II

Las composiciones de la presente descripción incluyen compuestos de las fórmulas I y II, mostradas a continuación. Las composiciones farmacéuticas y método de la presente descripción también contemplan compuestos de las fórmulas I y II.

En uno de sus aspectos de la composición, las presentes modalidades proporcionan un compuesto de la fórmula I:



(I), en donde

R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R_2 y R_3 son independientemente alquilo sustituido o no sustituido;
y sales, solvatos o hidratos de los mismos.

En la fórmula I, R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_1 es hidrógeno. En otros casos, R_1 es alquilo. En otros casos, R_1 es alquilo sustituido.

- 5 En ciertos casos, R_1 es alquilo, tal como alquilo C_1-C_6 , incluyendo alquilo C_1-C_3 . En ciertos casos, R_1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo o t-butilo. En ciertos casos, R_1 es metilo.

- 10 En la fórmula I, R_2 se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_2 es alquilo. En otros casos, R_2 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_2 es alquilo, tal como alquilo C_4-C_{30} , incluyendo alquilo C_6-C_8 . En ciertos casos, R_2 es hexilo u octilo (C_6 o C_8). En ciertos casos, R_2 es hexilo (C_6). En ciertos casos, R_2 es octilo (C_8).

- 15 En la fórmula I, R_3 se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_3 es alquilo. En otros casos, R_3 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_3 es alquilo, tal como alquilo C_4-C_{30} , incluyendo alquilo C_6-C_8 . En ciertos casos, R_3 es hexilo u octilo (C_6 o C_8). En ciertos casos, R_3 es hexilo (C_6). En ciertos casos, R_3 es octilo (C_8).

En la fórmula I de acuerdo con ciertas modalidades, R_1 es metilo y R_2 y R_3 son independientemente hexilo. En ciertos casos, R_1 es metilo y R_2 y R_3 son independientemente octilo. En otros casos, R_1 es metilo y R_2 es hexilo y R_3 octilo. En otros casos R_1 es metilo y R_2 es octilo y R_3 es hexilo.

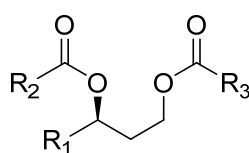
- 20 En ciertas modalidades, los ésteres de ácido graso de 1,3-butanodiol de interés son enantioméricamente puros (<95% ee). 1,3-butanodiol se metaboliza a BHB mediante alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa, ambos de los cuales actúan en el grupo hidroxilo $1'$ y no son específicos a la quiralidad del grupo $3'$. Por lo tanto, R-1,3-butanodiol se metaboliza a R-BHB y S-1,3-butanodiol se metaboliza a S-BHB por estas enzimas.

- 25 Los compuestos descritos en esta solicitud incluyen éster de 1,3-butanodiol enlazado a uno o más ácidos grasos o éster de BHB enlazado a uno o más ácidos grasos. Los compuestos son quirales, debido a que las porciones de 1,3-butanodiol y BHB son quirales. Sin embargo, es importante señalar que la porción de ácido graso solo se puede metabolizar a R-BHB en el cuerpo, debido a la estereoespecificidad de beta-hidroxibutirato deshidrogenasa descrita anteriormente. Por lo tanto, un compuesto que incluye S-BHB enlazado a un ácido graso en última instancia generará una unidad de S-BHB pero también varias unidades de R-BHB. En ciertas modalidades, ninguno de los compuestos descritos en la presente generan exclusivamente S-BHB cuando se metabolizan completamente en el cuerpo.

- 35 En ciertas modalidades, las diferencia en metabolismo entre R-BHB y S-BHB son importantes para su eficiencia relativa en el tratamiento de enfermedades humanas. Como se describió anteriormente, solo R-BHB se puede metabolizar fácilmente a acetil-CoA y ATP, cumpliendo la función de la “moneda energética” de BHB. Si la eficiencia en el tratamiento de

una enfermedad se basa tras esta función de energía de BHB, entonces R-BHB será sustancialmente más eficaz que S-BHB. Sin embargo, en algunos casos la eficiencia de BHB en algunas enfermedades humanas puede confiar en las funciones de señalización de BHB, en lugar de la función de energía. Varias de las funciones de señalización de interés pueden incluir, pero no se limitan a, inhibición de HCAR2, inhibición de inflamasoma e inhibición de enzimas desacetilasas. En estas modalidades, cuando S-BHB tiene un efecto molecular similar a R-BHB, entonces el metabolismo más lento de S-BHB puede proporcionar una duración más larga de acción en el cuerpo.

En otro aspecto de la composición, las presentes modalidades proporcionan un compuesto de la fórmula la:



(Ia), en donde

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R₂ y R₃ son independientemente alquilo sustituido o no sustituido;

y sales, solvatos o hidratos de los mismos.

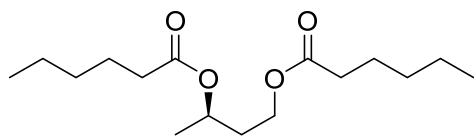
En la fórmula Ia, R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R₁ es hidrógeno. En otros casos, R¹ es alquilo. En otros casos, R₁ es alquilo sustituido. En ciertos casos, R₁ es alquilo, tal como alquilo C₁-C₆, incluyendo alquilo C₁-C₃. En ciertos casos, R₁ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo o t-butilo. En ciertos casos, R₁ es metilo.

En la fórmula Ia, R₂ se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R₂ es alquilo. En otros casos, R₂ es alquilo sustituido. En ciertos casos, R₂ es alquilo, tal como alquilo C₄-C₃₀, incluyendo alquilo C₆-C₈. En ciertos casos, R₂ es hexilo u octilo (C₆ o C₈). En ciertos casos, R₂ es hexilo (C₆). En ciertos casos, R₂ es octilo (C₈).

En la fórmula Ia, R₃ se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R₃ es alquilo. En otros casos, R₃ es alquilo sustituido. En ciertos casos, R₃ es alquilo, tal como alquilo C₄-C₃₀, incluyendo alquilo C₆-C₈. En ciertos casos, R₃ es hexilo u octilo (C₆ o C₈). En ciertos casos, R₃ es hexilo (C₆). En ciertos casos, R₃ es octilo (C₈).

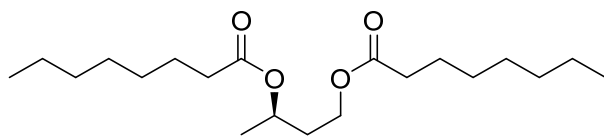
En la fórmula Ia de acuerdo con ciertas modalidades, R₁ es metilo y R₂ y R₃ son independientemente hexilo. En ciertos casos, R₁ es metilo y R₂ y R₃ son independientemente octilo. En otros casos, R₁ es metilo y R₂ es hexilo y R₃ octilo. En otros casos R₁ es metilo y R₂ es octilo y R₃ es hexilo.

En ciertas modalidades, los ésteres de ácido graso de butanodiol de interés incluyen un compuesto de la fórmula BDE-1a – BDE-1b:



Formula BDE-1a; y

5

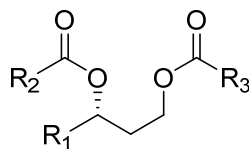


Formula BDE-1b;

y sales, solvatos o hidratos de los mismos.

En otro aspecto de la composición, las presentes modalidades proporcionan un compuesto de la fórmula Ib:

10



(Ib), en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

15

R_2 y R_3 son independientemente alquilo sustituido o no sustituido

y sales, solvatos o hidratos de los mismos.

En la fórmula Ib, R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_1 es hidrógeno. En otros casos, R^1 es alquilo. En otros casos, R_1 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_1 es alquilo, tal como alquilo C_1 - C_6 , incluyendo alquilo C_1 - C_3 . En ciertos casos, R_1 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo o t-butilo. En ciertos casos, R_1 es metilo.

20

En la fórmula Ib, R_2 se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_2 es alquilo. En otros casos, R_2 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_2 es alquilo, tal como alquilo C_4 - C_{30} , incluyendo alquilo C_6 - C_8 . En ciertos casos, R_2 es hexilo u octilo (C_6 o C_8). En ciertos casos, R_2 es hexilo (C_6). En ciertos casos, R_2 es octilo (C_8).

25

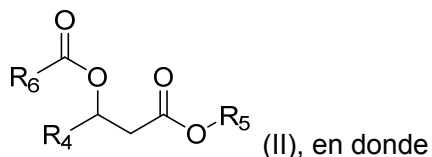
En la fórmula Ib, R_3 se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_3 es alquilo. En otros casos, R_3 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_3 es alquilo, tal como alquilo C_4 - C_{30} , incluyendo alquilo C_6 - C_8 . En ciertos casos, R_3 es hexilo u octilo (C_6 o C_8). En ciertos casos, R_3 es hexilo (C_6). En ciertos casos, R_3 es octilo (C_8).

30

En la fórmula Ib de acuerdo con ciertas modalidades, R_1 es metilo y R_2 y R_3 son independientemente hexilo. En ciertos casos, R_1 es metilo y R_2 y R_3 son independientemente octilo. En otros casos, R_1 es metilo y R_2 es hexilo y R_3 octilo. En otros casos R_1 es metilo y R_2 es octilo y R_3 es hexilo.

En otro aspecto de la composición, las presentes modalidades proporcionan un compuesto de la fórmula II:

35



5 R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y
 R_5 y R_6 son independientemente alquilo sustituido o no sustituido;
 y sales, solvatos o hidratos de los mismos.

 En la fórmula II, R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos
 casos, R_4 es hidrógeno. En otros casos, R_4 es alquilo. En otros casos, R_4 es alquilo sustituido.
 10 En ciertos casos, R_4 es alquilo, tal como alquilo C_1 - C_6 , incluyendo alquilo C_1 - C_3 . En ciertos
 casos, R_4 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo o t-butilo. En ciertos casos,
 R_4 es metilo.

 En la fórmula II, R_5 se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_5 es
 alquilo. En otros casos, R_5 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_5 es alquilo, tal como
 15 alquilo C_4 - C_{30} , incluyendo alquilo C_6 - C_8 . En ciertos casos, R_5 es hexilo u octilo (C_6 o C_8). En
 ciertos casos, R_5 es hexilo (C_6). En ciertos casos, R_5 es octilo (C_8).

 En la fórmula II, R_6 se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_6 es
 alquilo. En otros casos, R_6 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_6 es alquilo, tal como
 alquilo C_4 - C_{30} , incluyendo alquilo C_6 - C_8 . En ciertos casos, R^3 es hexilo u octilo (C_6 o C_8). En
 20 ciertos casos, R_6 es hexilo (C_6). En ciertos casos, R^3 es octilo (C_8).

 En la fórmula II de acuerdo con ciertas modalidades, R_4 es metilo y R_5 y R_6 son
 independientemente hexilo. En ciertos casos, R_4 es metilo y R_5 y R_6 son independientemente
 octilo. En otros casos, R_4 es metilo y R_5 es hexilo y R_6 octilo. En otros casos R_4 es metilo y R_5
 es octilo y R_6 es hexilo.

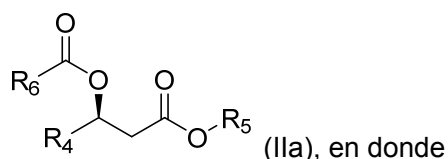
25 En ciertas modalidades, los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso de interés
 son enantioméricamente puros (<95% ee). El R-BHB es el producto normal de metabolismo
 humano. Esta especificidad quiral es introducida por la enzima que cataliza el paso final en la
 síntesis de BHB, beta-hidroxibutirato deshidrogenasa. Esta enzima reduce los grupos
 carbonilo 3' de acetoacetato al grupo hidroxilo 3' de BHB. La misma enzima también es
 30 requerida para el uso de BHB, al catalizar la misma reacción a la inversa. Como resultado de
 la especificidad quiral de β -hidroxibutirato deshidrogenasa, solo R-BHB se produce por el
 metabolismo normal, y solo R-BHB se puede transformar fácilmente en acetil-CoA y ATP. El
 ayuno, ejercicio, restricción calórica, dieta cetogénica y cualquier otro estado que da como
 resultado la producción de BHB producirá solo R-BHB.

35 S-BHB por sí solo no es un producto normal del metabolismo humano. Sin embargo,
 S-BHB-CoA Es un intermedio transitorio en la ronda final de beta-oxidación de ácidos grasos.
 Bajo circunstancias normales no debe persistir el tiempo suficiente para dejar la mitocondria o

circular en la sangre. Los experimentos que involucran infusiones de R-BHB, S-BHB etiquetados o mezclas en ratas o cerdos encontraron que S-BHB se convierte principalmente a R-BHB; no se conoce la ruta molecular para esto, pero puede ser a través de la conversión de S-BHB a acetil-CoA, y después la producción de R-BHB de ese acetil-CoA. Al menos

5 alguno de S-BHB se convierte eventualmente a CO₂, presumiblemente después de ser metabolizado a acetil-CoA que después se metaboliza en el ciclo de TCA. S-BHB se puede metabolizar mucho más lento que R-BHB, para que la infusión de la misma cantidad de S-BHB pueda dar como resultado niveles de sangre más altos de S-BHB durante un tiempo más largo, que una infusión similar de R-BHB generaría niveles en sangre de R-BHB.

10 En otro aspecto de la composición, las presentes modalidades proporcionan un compuesto de la fórmula IIa:



R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y

R₅ y R₆ son independientemente alquilo sustituido o no sustituido; y sales, solvatos o hidratos de los mismos.

En la fórmula IIa, R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R₄ es hidrógeno. En otros casos, R₄ es alquilo. En otros casos, R₄ es alquilo sustituido.

20 En ciertos casos, R₄ es alquilo, tal como alquilo C₁-C₆, incluyendo alquilo C₁-C₃. En ciertos casos, R₄ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo o t-butilo. En ciertos casos, R₄ es metilo.

En la fórmula IIa, R₅ se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R₅ es alquilo. En otros casos, R₅ es alquilo sustituido. En ciertos casos, R₅ es alquilo, tal como alquilo C₄-C₃₀, incluyendo alquilo C₆-C₈. En ciertos casos, R₅ es hexilo u octilo (C₆ o C₈). En ciertos casos, R₅ es hexilo (C₆). En ciertos casos, R₅ es octilo (C₈).

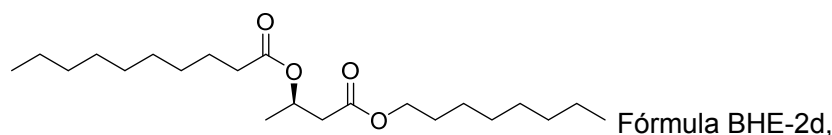
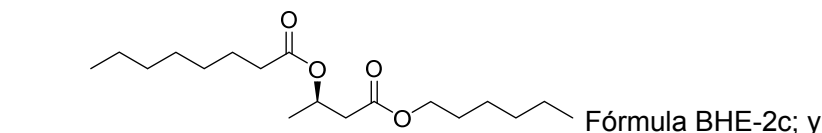
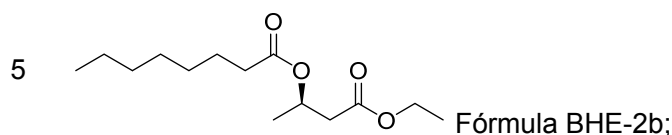
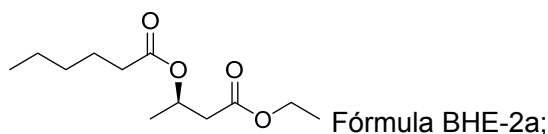
En la fórmula IIa, R₆ se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R₆ es alquilo. En otros casos, R₆ es alquilo sustituido. En ciertos casos, R₆ es alquilo, tal como alquilo C₄-C₃₀, incluyendo alquilo C₆-C₈. En ciertos casos, R³ es hexilo u octilo (C₆ o C₈). En

30 ciertos casos, R₆ es hexilo (C₆). En ciertos casos, R³ es octilo (C₈).

En la fórmula IIa de acuerdo con ciertas modalidades, R₄ es metilo y R₅ y R₆ son independientemente hexilo. En ciertos casos, R₄ es metilo y R₅ y R₆ son independientemente octilo. En otros casos, R₄ es metilo y R₅ es hexilo y R₆ octilo. En otros casos R₄ es metilo y R₅ es octilo y R₆ es hexilo.

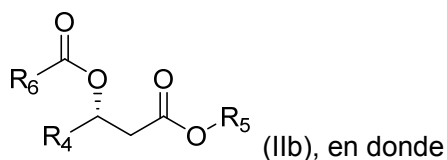
35

En ciertas modalidades, los compuestos de β-hidroxiéster de ácido graso de interés incluyen un compuesto de β-hidroxibutirato de la fórmula BHE-2a – BHE-2d:



y sales, solvatos o hidratos de los mismos.

15 En otro aspecto de la composición, las presentes modalidades proporcionan un compuesto de la fórmula IIa:



20 R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido; y
 R_5 y R_6 son independientemente alquilo sustituido o no sustituido;
 y sales, solvatos o hidratos de los mismos.

En la fórmula IIb, R_4 se selecciona de hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_4 es hidrógeno. En otros casos, R_4 es alquilo. En otros casos, R_4 es alquilo sustituido.
 25 En ciertos casos, R_4 es alquilo, tal como alquilo C_1 - C_6 , incluyendo alquilo C_1 - C_3 . En ciertos casos, R_4 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo o t-butilo. En ciertos casos, R_4 es metilo.

En la fórmula IIb, R_5 se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_5 es alquilo. En otros casos, R_5 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_5 es alquilo, tal como alquilo C_4 - C_{30} , incluyendo alquilo C_6 - C_8 . En ciertos casos, R_5 es hexilo u octilo (C_6 o C_8). En
 30 ciertos casos, R_5 es hexilo (C_6). En ciertos casos, R_5 es octilo (C_8).

En la fórmula IIb, R_6 se selecciona de alquilo y alquilo sustituido. En ciertos casos, R_6 es alquilo. En otros casos, R_6 es alquilo sustituido. En ciertos casos, R_6 es alquilo, tal como alquilo C_4 - C_{30} , incluyendo alquilo C_6 - C_8 . En ciertos casos, R^3 es hexilo u octilo (C_6 o C_8). En
 35 ciertos casos, R_6 es hexilo (C_6). En ciertos casos, R^3 es octilo (C_8).

En la fórmula IIb de acuerdo con ciertas modalidades, R_4 es metilo y R_5 y R_6 son independientemente hexilo. En ciertos casos, R_4 es metilo y R_5 y R_6 son independientemente

octilo. En otros casos, R₄ es metilo y R₅ es hexilo y R₆ octilo. En otros casos R₄ es metilo y R₅ es octilo y R₆ es hexilo.

Formulaciones, Dosificaciones y Vías de Administración

- 5 Los portadores farmacéuticamente aceptables preferibles para usarse con agentes activos (y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales) pueden incluir soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tal como aceite de olivo y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen agua,
- 10 soluciones alcohólicas/acuosas, emulsiones o suspensiones y micropartículas, incluyendo medio salino y amortiguador. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer o aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen reabastecedores de líquidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (tal como aquellos basados de dextrosa de Ringer) y similares. Una composición
- 15 que comprende un agente activo (y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales) también se puede liofilizar usando medios muy bien conocido en la técnica, para reconstitución subsecuente y uso de acuerdo con la invención.

Formulaciones

- Los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso en cuestión y/o los ésteres de ácido graso de butanodiol en cuestión se pueden administrar a un individuo en necesidad de los mismos en una formulación con un excipiente(s) farmacéuticamente aceptable. Una gran variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables se conoce en la técnica y no necesita una descripción detallada en la presente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se han descrito ampliamente en una variedad de publicaciones, incluyendo, por ejemplo, A. Gennaro
- 20 (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20^a edición, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel y colaboradores, eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; y Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe y colaboradores, eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc. Para los propósitos de la siguiente descripción de formulaciones, el "agente activo" incluye un
- 25 agente activo como se describió anteriormente, por ejemplo, un compuesto de β -hidroxiéster de ácido graso o un éster de ácido graso de butanodiol como se describe en la presente y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 30

- En un método objetivo, un agente activo se puede administrar al hospedero usando cualquier protocolo conveniente. De esta manera, un agente activo se puede incorporar en
- 35 una variedad de formulaciones para la administración terapéutica. Por ejemplo, un agente activo se puede formular en un composiciones farmacéuticas mediante la combinación con portadores farmacéuticamente aceptables o diluyentes apropiados, y se puede formular en

preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tal como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. En una modalidad ejemplar, un agente activo se formula como gel, como una solución o en algunas otras formas adecuadas para administración intravaginal. En una
5 modalidad adicional, un agente activo se formula como un gel, como una solución o en alguna otra forma para administración rectal (por ejemplo, intrarectal).

En formas de dosificación farmacéutica, un agente activo se puede administrar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o también se puede usar solo o en asociación apropiada, como también en combinación, con otros compuestos
10 farmacéuticamente activos. Los siguientes métodos y excipientes son meramente ejemplares y de ninguna forma son limitantes.

En algunas modalidades, un activo se formula en una solución amortiguadora acuosa. Las soluciones amortiguadoras acuosas incluyen, pero no se limitan a, soluciones amortiguadoras de acetato, succinato, citrato y fosfato que varían en resistencias desde
15 aproximadamente 5 mM hasta aproximadamente 100 mM. En algunas modalidades, la solución amortiguadora incluye reactivos que proporcionan una solución isotónica. Estos reactivos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio; y azúcares por ejemplo, manitol, dextrosa, sacarosa y similares. En algunas modalidades, la solución amortiguadora además incluye un agente tensoactivo no iónico tal como polisorbato 20 u 80. Opcionalmente, las
20 formulaciones además pueden incluir un conservador. Los conservadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, un alcohol bencílico, fenol, clorobutanol, cloruro de benzalconio y similares. En muchos casos, la formulación se almacena a aproximadamente 4°C. Las formulaciones también se pueden liofilizar, en cuyo caso en general incluyen crioprotectores tal como sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, manitol y similares. Las formulaciones
25 liofilizadas se pueden almacenar durante periodos extendidos de tiempo, incluso a temperaturas ambiente.

Para preparaciones orales, un agente activo se puede usar solo o en combinación con aditivos apropiados para elaborar comprimidos, polvos, gránulos o cápsulas, por ejemplo, con aditivos convencionales, tal como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con
30 aglutinantes, tal como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, maicena o gelatina; con desintegradores, tal como maicena, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio; con lubricantes, tal como talco o estearato de magnesio; si se desea, con diluyentes, agentes amortiguadores, agentes humectantes, conservadores y aromatizantes.

Un agente activo como se describe en la presente se puede proporcionar y/o
35 administra como un suplemento alimenticio, por ejemplo, en combinación con uno o más componentes de una dieta cetogénica. Dietas cetogénicas ejemplares y componentes de las mismas se describen en Patente de los Estados unidos No. 6,207,856, la descripción de la

cual se incorpora en la presente a manera de referencia.

Un agente activo se puede formular en preparaciones para inyección al disolverlos, suspenderlos o emulsionarlos en un solvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetal o u otros similares, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tal como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservadores.

Un agente activo se puede usar en formulación en aerosol para administrar mediante inhalación. Un agente activo se puede formular en propulsores presurizados aceptables tal como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. Adicionalmente, un agente activo se puede hacer en supositorios al mezclarse con una variedad de bases tal como base emulsionantes o bases solubles en agua. Un agente activo se puede administrar de manera rectal mediante un supositorio. El supositorio puede incluir vehículos tal como manteca de cacao, carboceras y polietilenglicoles, que se derriten a la temperatura corporal, pero se solidifican a temperatura ambiente.

Se pueden proporcionar las formas de dosificación unitaria para administración oral o rectal tal como jarabes, elixires y suspensiones en donde cada unidad de dosificación, por ejemplo, cucharadita, cucharada, comprimido o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más agentes activos. De manera similar, las formas de dosificación unitaria para inyección o administración intravenosa pueden comprender el agente(s) activo en una composición como una solución en agua estéril, salina normal u otro portador farmacéuticamente aceptable.

Se pueden proporcionar las formas de dosificación unitaria para administración intravaginal o intrarectal tal como jarabes, elixires, geles y suspensiones en donde cada unidad de dosificación, por ejemplo, cucharadita, cucharada, comprimido, volumen de gel unitario o supositorio, contiene una cantidad predeterminada de la composición que contiene uno o más agentes activos.

El término “forma de dosificación unitaria”, como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y animal, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de agente activo, calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para un agente activo dado dependerán en parte en el compuesto particular empleado y el efecto a lograrse y la farmacodinámica asociada a cada compuesto en el hospedero.

Otros modos de administración también encontrarán uso con la invención sujeto. Por ejemplo, un agente activo can be formular en supositorios y, en algunos casos, composiciones en aerosol e intranasal. Para supositorios, la composición de vehículo incluirá aglutinantes y

portadores tradicionales tal como, polialquilenglicoles o triglicéridos. Estos supositorios se puede formar de mezclas que contienen el ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 25% (p/p), por ejemplo aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, incluyendo de 5% a 15%.

5 Un agente activo se puede administrar como un inyectable. Típicamente, las composiciones inyectables se preparan como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar las formas sólidas adecuadas para solución en, o suspensión en, vehículos líquidos antes de la inyección. La preparación también se puede emulsionar o el ingrediente activo encapsularse en vehículos liposomas.

10 Un agente activo, en algunas modalidades, se formulará para suministro vaginal. Una formulación sujeto para la administración intravaginal comprende un agente activo formulado como un comprimido bioadhesivo intravaginal, micropartícula intravaginal bioadhesiva, crema intravaginal, loción intravaginal, espuma intravaginal, ungüento intravaginal, pasta intravaginal, solución intravaginal o gel intravaginal.

15 Un agente activo, en algunas modalidades, se formulará para el suministro rectal. Una formulación sujeto para la administración intrarectal comprende un agente activo formulada como un comprimido bioadhesivo intrarectal, Micropartícula bioadhesiva intrarectal, crema intrarectal, loción intrarectal, espuma intrarectal, ungüento intrarectal, pasta intrarectal, solución intrarectal o gel intrarectal.

20 Una formulación sujeto que comprende un agente activo incluye uno o más de un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio o carbonato de calcio), un aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, poli (etilenglicol), sacarosa o almidón), un desintegrador (por ejemplo, almidón, 25 carboximetilcelulosa, almidón hidroxipropílico, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio o citrato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato de sodio), un agente saborizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservador (por ejemplo, benzoato de sodio, bisulfito de sodio, metilparabeno o propilparabeno), un 30 estabilizador (por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente de dispersión (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua), y una cera base (por ejemplo, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol).

35 Los comprimidos que comprenden un agente activo se pueden recubrir con un agente formador de película adecuado, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o etilcelulosa, al cual también se puede agregar de manera opcional un excipiente adecuado, por ejemplo, un suavizante como glicerol, propilenglicol, dietilftalato o triacetato de glicerol; un

relleno tal como sacarosa, sorbitol, xilitol, glucosa o lactosa; un colorante tal como titanio hidróxido; y similares.

Los vehículos excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol o similares y combinaciones de los mismos. Además, si se desea, el
5 vehículo puede contener menos cantidades de sustancias auxiliares tal como agentes humectantes o emulsionantes o agentes amortiguadores de pH. Los métodos reales para preparar estas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17ª edición, 1985. La composición o formulación para administrarse,
10 en cualquier evento, contendrá una cantidad del agente adecuado para lograr el estado deseado en el sujeto siendo tratado.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables, tal como los vehículos, adyuvantes, transportadores o diluyentes están disponibles para el público. Por otra parte, las sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tal como agentes amortiguadores y ajustadores de
15 pH, agentes ajustadores de tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes y similares, están disponibles para el público.

Dosificación

Aunque la dosificación usada variará dependiendo en los objetivos clínicos a lograr, un intervalo de dosificación adecuado de un agente activo es uno que proporciona hasta
20 aproximadamente 1 g a aproximadamente 100 g, por ejemplo, de aproximadamente 1 g a aproximadamente 90 g, de aproximadamente 2.5 g a aproximadamente 80 g, de aproximadamente 5.0 g a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 7.5 g a aproximadamente 60 g, de aproximadamente 10 g a aproximadamente 50 g, de aproximadamente 12.5 g a aproximadamente 40 g, de aproximadamente 15 g a
25 aproximadamente 30 g, o de 5 g a 20 g de un agente activo se puede administrar en una sola dosis.

Aquellos expertos apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar como una función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a efectos secundarios. Las dosificaciones preferibles para un compuesto dado son
30 determinadas fácilmente por una persona experta en la técnica mediante una variedad de medios.

En algunas modalidades, se administra una sola dosis de un agente activo. En otras modalidades, se administran múltiples dosis de un agente activo. Cuando se administran múltiples dosis durante un periodo de tiempo, un agente activo se administra dos veces al día
35 (qid), diariamente (qd), cada otro día (qod), cada tercer día, tres veces por semana (tiw), o dos veces por semana (biw) durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, un agente activo se administra qid, qd, qod, tiw, o biw durante un período de un día a aproximadamente 2 años o

más. Por ejemplo, un agente activo se administra a cualquier frecuencia antes mencionada durante una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, un años, o dos años, o más, dependiendo en varios factores.

Según el caso, la cantidad del agente activo administrado al sujeto por día puede
5 variar de 10 gramos/día a 500 gramos/día, tal como de 15 gramos/día a 450 gramos/día, tal como de 25 gramos/día a 400 gramos/día, tal como de 50 gramos/día a 300 gramos/día y que incluye de 100 gramos/día a 200 gramos/día.

Cuando se administran dos diferentes agentes activos, un primer agente activo y un segundo agente activo se pueden administrar en formulaciones separadas. Un primer agente
10 activo y un segundo agente activo se pueden administrar simultáneamente de manera sustancial, o dentro de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 72 horas, aproximadamente 4 días, aproximadamente 7 días o
15 aproximadamente 2 semanas el uno del otro.

Se debe tener en cuenta que cuando un método, una dosis, un régimen de dosificación, una vía de administración particular, etc., descritos en la presente, sean inapropiados debido a la forma de un compuesto de la presente descripción, por ejemplo, debido a la presencia de una forma de sal de un compuesto de la presente descripción, la
20 forma del compuesto se puede seleccionar para el método, dosis, régimen de dosificación, vía de administración, etc. según el caso. Por ejemplo, donde la presencia de una forma de sal de un compuesto de la presente descripción sería inapropiada (por ejemplo, debido a la presencia de una cantidad perjudicial de sal en una forma de dosificación), la forma del compuesto proporcionado para el método, dosificación, régimen de dosificación, vía de
25 administración particular, etc., específicamente puede excluir una forma de sal del compuesto.

Vías de Administración

Un agente activo se administra a un individuo usando cualquier método disponible y una vía adecuada para el suministro del fármaco, incluyendo métodos *in vivo* y *ex vivo*, como también vías de administración sistémicas y localizadas.

Las vías convencionales y farmacéuticamente aceptables de administración incluyen
30 oral, intranasal, intramuscular, intratraqueal, transdérmica, subcutánea, intradérmica, tópica, intravenosa, vaginal, nasal y otras vías parenterales de administración. En algunas modalidades, un agente activo se administra de manera oral. En algunas modalidades, un agente activo se administra mediante una vía intravaginal de administración. En otras
35 modalidades, un agente activo se administra mediante una vía intrarectal de administración. Las vías de administración se pueden combinar, si se desea, o ajustarse dependiendo en el agente y/o el efecto deseado. La composición se puede administrar en una sola dosis o en

múltiples dosis.

Un agente activo se puede administrar a un hospedero usando cualquier método convencional disponible y vías adecuadas para el suministro de fármacos convencionales, incluyendo vías sistémicas o localizadas. En general, las vías de administración contempladas por la invención incluyen, pero no necesariamente se limitan a, vías enterales, parenterales o inhalatorias.

Las vías parenterales de administración en lugar de administración por inhalación incluyen, pero no necesariamente se limitan a, vías tópica, vaginal, transdérmica, subcutánea, intramuscular e intravenosa, es decir, cualquier vía de administración en lugar de a través del canal alimenticio. La administración parenteral se puede llevar a cabo para efectuar suministro sistémico o local del agente. Cuando se desea el suministro sistémico, típicamente la administración involucra administración tópica o mucosa invasiva o sistémicamente absorbida de preparaciones farmacéuticas.

Un agente activo también se puede suministrar al sujeto mediante administración enteral. Las vías enterales de administración incluyen, pero no necesariamente se limitan a, suministro oral y rectal (por ejemplo, usando un supositorio).

El término “tratamiento” como se usa en la presente se refiere a una mejoría de los síntomas asociados con la condición patológica afectando el hospedero, donde la mejoría se usa en un sentido amplio para referirse al menos a una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo síntoma, asociado con la condición patológica siendo tratada, por ejemplo, la presencia de picos epileptiformes anormales. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones donde la condición patológica, o al menos síntomas asociados a la misma, están completamente inhibidos, por ejemplo, evitados que sucedan, o detenidos, por ejemplo, terminados, de modo que el hospedero ya no sufra de la condición patológica, o al menos los síntomas que caracterizan la condición patológica.

Los compuestos y composiciones descritos en la presente se pueden administrar a una variedad de hospederos (en donde el término “hospedero” se usa de manera intercambiable en la presente con los términos “sujeto” y “paciente”). En ciertas modalidades, el sujeto es un “mamífero” o es “mamífero”, donde estos términos se usa ampliamente para describir organismos que están dentro de la clase de mamífero, incluyendo las órdenes carnívoras (por ejemplo, perros y gatos), rodentia (por ejemplo, ratones, conejillos de indias y ratas), y primates (por ejemplo, humanos, chimpancés y monos). En algunos casos, los sujetos son humanos. Los sujetos humanos pueden ser de ambos sexos y en cualquier etapa de desarrollo (es decir, neonatos, lactantes, juveniles, adolescentes, adultos), donde, en ciertas modalidades, el sujeto humano es un juvenil, adolescente o adulto. Si bien la presente descripción se puede administrar a un sujeto humano, se debe entender que los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso sujetos y ésteres de ácido graso de butanodiol también se

pueden administra a sujetos animales (es decir, en “sujetos no humanos”) tal como, pero no se limita a, aves, ratones, ratas, perros, gatos, ganado y caballos.

Kits, Recipientes, Dispositivos, Sistemas de Suministro

- 5 Se proporcionan los kits con dosis unitarias del agente activo, por ejemplo, en dosis oral, vaginal, rectal, transdérmica o inyectable (por ejemplo, para inyección intramuscular, intravenosa o subcutánea). En estos kits, además de los recipientes que contienen las dosis unitarias, se incluirá un prospecto informativo que describe el uso y beneficios de asistencia de las composiciones sujeto. Los agentes activos adecuados y dosis unitarias son aquellos
- 10 descritos en la presente anteriormente.

En muchas modalidades, un kit sujeto incluirá adicionalmente instrucciones para practicar los métodos sujetos o medios para obtener los mismos (por ejemplo, una URL del sitio web que dirige al usuario a una página web que proporciona las instrucciones), donde estas instrucciones típicamente se imprimen en un sustrato, que el sustrato puede ser uno o

15 más de: un prospecto, el empaque, recipientes de formulación y similares.

En algunas modalidades, un kit sujeto incluye uno o más componentes o características que aumentan el cumplimiento del paciente, por ejemplo, un componente o sistema para auxiliar al paciente a recordar tomar el agente activo a un tiempo o intervalo apropiado. Estos componentes incluyen, pero no se limitan a, un sistema de calendario para

20 auxiliar al paciente a recordar tomar el agente activo a un tiempo o intervalo apropiado.

En algunas modalidades, el sistema de suministro es un sistema de suministro que prevé a la inyección de una formulación que comprende un agente activo de manera subcutánea, intravenosa o intramuscular. En otras modalidades, el sistema de suministro es un sistema de suministro vaginal o rectal.

25 En algunas modalidades, un agente activo está empacado para administración oral. La presente invención proporciona una unidad de empaque que comprende unidades dosificación diarias de un agente activo. Por ejemplo, la unidad de empaque es, en algunas modalidades, un blíster convencional o cualquier otra forma que incluya comprimidos, píldoras y similares. El paquete de blíster contendrá el número apropiado de formas de dosificación unitaria, en un

30 paquete de blíster sellado con un cartón, papel de aluminio o soporte de plástico y encerrado en una cubierta adecuada. Cada recipiente de blíster se puede enumerar o de otra manera etiquetar, por ejemplo, iniciado con el día 1.

En algunas modalidades, un sistema de suministro sujeto comprende un dispositivo de inyección. Los dispositivos de suministro de fármaco no limitantes ejemplares incluyen

35 dispositivos de inyecciones, tal como, inyector de pluma y dispositivos de aguja/jeringa. Los inyector de pluma son muy bien conocidos en la técnica. Los dispositivos ejemplares los cuales se pueden adaptar para usarse en los presentes métodos son cualquiera de una

variedad de inyectores de pluma de Becton Dickinson, por ejemplo, BD™ Pen, BD™ Pen II, BD™ Inyector Automático; un inyector de pluma de Innoject, Inc.; cualquiera de los dispositivos de la pluma de suministro de medicamentos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,728,074, 6,096,010, 6,146,361, 6,248,095, 6,277,099, y 6,221,053; las descripciones de cada una de las cuales se incorporan en la presente a manera de referencia; y similares. La pluma de suministro de medicamento puede ser desechable o reusable y rellenable.

La presente invención proporciona un sistema de suministro para el suministro vaginal o rectal de un agente activo a la vagina o recto a un individuo. El sistema de suministro comprende un dispositivo para la inserción en la vagina o recto. En algunas modalidades, el sistema de suministro comprende un aplicador para el suministro de una formulación en la vagina o recto; y un recipiente que contiene una formulación que comprende un agente activo. En estas modalidades, el recipiente (por ejemplo, un tubo) se adapta para suministrar una formulación en el aplicador. En otras modalidades, el sistema de suministro comprende un dispositivo que se inserta en la vagina o recto, que el dispositivo incluye un agente activo. Por ejemplo, el dispositivo está recubierto con, impregnado con, o de otra manera contiene una formulación que comprende el agente activo.

En algunas modalidades, el sistema de suministro vaginal o rectal es un tampón o dispositivo similar a un tampón que comprende una formulación sujeto. Los tampones de suministro de fármaco son conocidos en la técnica, y cualquier tampón se puede usar en conjunto con un sistema de suministro de fármaco sujeto. Los tampones de suministro de fármaco se describen en, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 6,086,909, la descripción de la cual se incorpora en la presente a manera de referencia. Si se usa un tampón o dispositivo similar a un tampón, existen numerosos métodos mediante los cuales se puede incorporar un agente activo en el dispositivo. Por ejemplo, el fármaco se puede incorporar en un depósito bioadhesivo tipo gel en la punta del dispositivo. De manera alternativa, el fármaco puede estar en la forma de un material en polvo posicionado en la punta del tampón. El fármaco también se puede absorber en fibras en la punta del tampón, por ejemplo, al disolver el fármaco en un portador farmacéuticamente aceptable y absorber la solución en fármaco en las fibras del tampón. El fármaco también se puede disolver en un material de recubrimiento el cual se aplica a la punta del tampón. Alternativamente, el fármaco se puede incorporar en un supositorio insertable el cual se coloca en asociación con la punta del tampón.

En otras modalidades, el dispositivo de suministro de fármaco es un anillo vaginal o rectal. Los anillos vaginales o rectales usualmente consisten de un anillo de elastómero inerte recubierto por otra capa de elastómero que contiene un agente activo para suministrarse. Los anillos se pueden insertar fácilmente, dejarlos en lugar durante un periodo deseado de tiempo

(por ejemplo, hasta 7 días), después retirarlos por el usuario. El anillo puede incluir de manera opcional una tercera capa externa de elastómero que controla la velocidad que contiene ningún fármaco. Opcionalmente, el tercer anillo puede contener un segundo fármaco para un anillo de liberación dual. El fármaco se puede incorporar en polietilenglicol a través del anillo de elastómero de silicón para actuar como un depósito para el fármaco a suministrarse.

En otras modalidades, un sistema de suministro vaginal o rectal sujeto es una esponja vaginal o rectal. El agente activo se incorpora en una matriz de silicón la cual se recubre sobre una Esponja cilíndrica de poliuretano libre de fármaco, como se describe en la literatura.

Los pesarios, comprimidos y supositorios son otros ejemplos de sistemas de suministro de fármacos los cuales se pueden usar, por ejemplo, en llevar a cabo un método de la presente descripción. Estos sistemas se han descrito de manera extensiva en la literatura.

Las micropartículas bioadhesivas constituyen otro sistema de suministro de fármacos adecuado para su uso en la presente invención. Este sistema es una preparación líquida o semisólida multifase que no se filtra desde la vagina o el recto como lo hacen muchas formulaciones de supositorios. Las sustancias se adhieren a la pared de la vagina o el recto y liberan el fármaco durante un periodo de tiempo. Muchos de estos sistemas se diseñaron para uso nasal pero se pueden usar en la vagina o recto también (por ejemplo Patente de los Estados Unidos No. 4,756,907, la descripción de la cual se incorpora en la presente a manera de referencia). El sistema puede comprender microesferas con un agente activo; y un agente tensoactivo para mejorar la captación del fármaco. Las micropartículas tienen un diámetro de 10-100 μm y se pueden preparar de almidón, gelatina, albumina, colágeno o dextrano.

Otro sistema es un recipiente que comprende una formulación sujeto (por ejemplo, un tubo) que se adapta para usarse con un aplicador. El agente activo se incorpora en cremas, lociones, espumas, pastas, ungüentos y geles que se pueden aplicar a la vagina o recto usando un aplicador. Los procesos para preparar productos farmacéuticos en crema, loción, espuma, pasta, ungüento y formatos de gel se pueden encontrar a lo largo de la literatura. Un ejemplo de un sistema adecuado es una formulación de loción libre de fragancia estándar que contiene glicerol, ceramidas, aceite mineral, vaselina, parabenos, fragancia y agua tal como el producto vendido bajo el nombre comercial JERGENS™ (Andrew Jergens Co., Cincinnati, Ohio). Los sistemas farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para usarse en las composiciones de la presente invención serán aparentes a aquellos expertos en la técnica de formulaciones farmacéuticas y se describen ejemplos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, A. R. Gennaro, ed., 1995. La elección de portadores adecuados dependerá en la naturaleza exacta de la forma de dosificación vaginal o rectal particular deseada, por ejemplo, si el ingrediente(s) activo se debe formular en una crema, loción, espuma, ungüento, pasta, solución o gel, como también en la identidad de los ingredientes activos. Otros dispositivos de suministro adecuados son aquellos descritos en la Patente de

los Estados Unidos No. 6,476,079, la descripción de la cual se incorpora en la presente a manera de referencia.

Métodos de Tratamiento

- 5 La presente descripción también proporciona métodos para tratar a un sujeto al administrar uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol al sujeto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas modalidades, los métodos incluyen administrar uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos al sujeto. En otras modalidades, los métodos
- 10 incluyen administrar uno o más ésteres de butanodiol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos al sujeto. En ciertas modalidades, los métodos incluyen administrar una combinación de uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y uno o más ésteres de butanodiol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto. Cuando se administra tanto un compuesto
- 15 de β -hidroxiéster de ácido graso y ésteres de butanodiol al sujeto, en ciertos casos, la relación en masa de un compuesto de β -hidroxiéster de ácido graso a éster de butanodiol varía de 10:1 a 1:1, tal como de 9:1 a 1.5:1, tal como de 8:1 a 2:1, tal como de 7:1 a 2.5:1, tal como de 6:1 a 3:1 y que incluye de 5:1 a 4:1. En otros casos la relación en masa de un compuesto de β -hidroxiéster de ácido graso a éster de butanodiol varía de 1:10 a 1:1 tal como de 1:9 a 1:1,
- 20 tal como de 1:8 a 1:1.5, tal como de 1:7 a 1:2, tal como de 1:6 a 1:2.5 y que incluye de 1:5 a 1:3.

En algunas modalidades, los métodos incluyen tratar uno o más de enfermedad de Alzheimer, epilepsia, mal de Parkinson, insuficiencia cardíaca, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, choque hemorrágico, lesión pulmonar aguda después de la

25 reanimación con líquidos, lesión renal aguda, infarto al miocardio, isquemia al miocardio, diabetes, glioblastoma multiforme, neuropatía diabética, cáncer de próstata, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, linfoma cutáneo de células T, mieloma múltiple, linfoma periférico de células T, VIH, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, degeneración macular relacionada con la edad, gota, aterosclerosis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple

30 al administrar uno o más de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más de los ésteres de butanodiol descritos en la presente a un sujeto.

En ciertas modalidades, los métodos incluyen tratar enfermedad de Alzheimer al administrar al sujeto uno o más de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol descritos en la presente. En algunos casos, la cantidad (como se

35 describió anteriormente) de los uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol administrados al sujeto es suficiente para reducir la actividad epileptiforme en el sujeto. Por ejemplo, los métodos sujeto pueden incluir administrar una

cantidad de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o ésteres de butanodiol sujeto suficiente para reducir la actividad epileptiforme por 5% o más, tal como 10% o más, tal como 15% o más, tal como 25% o más, tal como 40% o más, tal como 50% o más, tal como 75% o más, tal como 90% o más, tal como 95% o más, tal como 99% o más y que incluye reducir la actividad epileptiforme por 99.9% o más.

En otros casos, la cantidad de los uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol administrados al sujeto es suficiente para aumentar la cognición en el sujeto. Por ejemplo, los métodos sujeto pueden incluir una cantidad de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o ésteres de ácido graso de butanodiol sujeto suficiente para aumentar la cognición en el sujeto por 5% o más, tal como 10% o más, tal como 15% o más, tal como 25% o más, tal como 40% o más, tal como 50% o más, tal como 75% o más, tal como 90% o más, tal como 95% o más, tal como 99% o más y que incluye aumentar la cognición en el sujeto por 99.9% o más.

Todavía en otros casos, la cantidad de los uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol administrados al sujeto es suficiente para reducir la tasa de deterioro de la cognición en el sujeto. Por ejemplo, los métodos sujeto pueden incluir una cantidad de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o ésteres de ácido graso de butanodiol sujeto suficiente para disminuir la tasa de deterioro de la cognición en el sujeto por 5% o más, tal como 10% o más, tal como 15% o más, tal como 25% o más, tal como 40% o más, tal como 50% o más, tal como 75% o más, tal como 90% o más, tal como 95% o más, tal como 99% o más y que incluye reducir la tasa de deterioro de la cognición en el sujeto por 99.9% o más.

El nivel de cognición en un sujeto se puede evaluar mediante cualquier protocolo conveniente, incluyendo pero no se limita a la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA, por sus siglas en inglés), Examen de Estado Mental de la Universidad de St. Louis (SLUMS, por sus siglas en inglés), Mini Examen de Estado Mental (MMSE, por sus siglas en inglés), y, para propósitos de investigación, Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer, Cognición (ADAS-Cog, por sus siglas en inglés), como también evaluaciones que incluyen Actividades de la Vida Diaria (ADLs, por sus siglas en inglés) y Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (IADLs, por sus siglas en inglés).

En ciertas modalidades, la cantidad de los uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol administrados al sujeto es suficiente para mejorar la función diaria de un sujeto tal como se determina por las evaluaciones por Actividades de la Vida Diaria (ADLs,) y Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (IADLs).

En otras modalidades, la cantidad de los uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol administrados al sujeto es suficiente para reducir comportamientos agitados en el sujeto. Por ejemplo, los métodos sujeto pueden incluir

una cantidad de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o ésteres de ácido graso de butanodiol sujeto suficiente para reducir los comportamientos agitados en el sujeto por 5% o más, tal como 10% o más, tal como 15% o más, tal como 25% o más, tal como 40% o más, tal como 50% o más, tal como 75% o más, tal como 90% o más, tal como 95% o más, tal como 99% o más y que incluye reducir los comportamientos agitados en el sujeto por 99.9% o más. Los comportamientos agitados se pueden evaluar mediante cualquier protocolo conveniente tal como evaluado por el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI, por sus siglas en inglés).

Todavía en otras modalidades, la cantidad de los uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol administrados al sujeto es suficiente para reducir delirio en el sujeto. Por ejemplo, los métodos sujeto pueden incluir una cantidad de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o ésteres de ácido graso de butanodiol sujeto suficiente para reducir el delirio en el sujeto por 5% o más, tal como 10% o más, tal como 15% o más, tal como 25% o más, tal como 40% o más, tal como 50% o más, tal como 75% o más, tal como 90% o más, tal como 95% o más, tal como 99% o más y que incluye reducir el delirio en el sujeto por 99.9% o más.

Todavía en otras modalidades, la cantidad de los uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso y/o uno o más ésteres de butanodiol administrados al sujeto es suficiente para reducir estrés experimentado por un cuidador al sujeto. Por ejemplo, los métodos sujeto pueden incluir una cantidad de los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o ésteres de ácido graso de butanodiol sujeto suficiente para reducir el estrés experimentado por un cuidador al sujeto por 5% o más, tal como 10% o más, tal como 15% o más, tal como 25% o más, tal como 40% o más, tal como 50% o más, tal como 75% o más, tal como 90% o más, tal como 95% o más, tal como 99% o más y que incluye reducir el estrés experimentado por un cuidador al sujeto en el sujeto por 99.9% o más. El estrés del cuidador se puede evaluar mediante cualquier protocolo conveniente tal como evaluado por la Escala de Estrés Percibido (PSS, por sus siglas en inglés).

En la práctica de los métodos sujeto, los protocolos para sujetos específicos pueden variar, tal como por ejemplo, por edad, peso, gravedad del dolor, la salud general del sujeto, tal como la concentración particular del compuesto de β -hidroxiéster de ácido graso y/o éster de ácido graso de butanodiol siendo administrado. En modalidades, la dosificación suministrada durante la administración puede variar, en algunos casos, variando de 5 mg a 800 mg. Como tal, dependiendo en la fisiología del sujeto como también el efecto terapéutico deseado, la dosificación proporcionada por los métodos sujeto puede variar, de 5 a 800 mg, tal como 10 a aproximadamente 500 mg, tal como 20 a 400 mg, tal como 25 a 350 mg, tal como 30 a 300 mg, tal como 40 a 250 mg y que incluye 40 a 200 mg.

Por lo tanto, la dosificación de interés puede variar, variando de aproximadamente 0.1 g/kg a 25 g/kg por día, tal como de 0.1 g/kg a 20 g/kg por día, tal como 0.1 g/kg a 18 g/kg por

día, tal como 0.1 g/kg a 15 g/kg por día, tal como 0.1 g/kg a 10 g/kg por día, y que incluye 0.1 g/kg a 5 g/kg por día, tal como de 0.5 g/kg a 10 g/kg por día, tal como de 0.5 g/kg a 9 g/kg por día, tal como de 0.5 g/kg a 8 g/kg por día, tal como de 0.5 g/kg a 5 g/kg por día, tal como de 0.5 g/kg a 3 g/kg por día, tal como de 0.5 g/kg a 2 g/kg por día y que incluye de 0.5 g/kg a 1 g/kg por día. En ciertos casos, la dosificación es 1 g/kg por día. En otras modalidades, la dosificación puede variar de 0.1 a 6.5 g/kg cuatro veces por día (QID), tal como 0.1 a 5 g/kg QID, tal como 0.1 g/kg a 4 g/kg QID. En otras modalidades, la dosificación oral puede variar de 0.01 g/kg a 8.5 g/kg tres veces por día (TID), tal como 0.1 g/kg a 6 g/kg TID, tal como 0.1 g/kg a 5 g/kg TID, y que incluye como 0.1 g/kg a 4 g/kg TID. Todavía en otras modalidades, la dosificación oral puede variar de 0.1 g/kg a 13 g/kg dos veces por día (BID), tal como 0.1 g/kg a 12 g/kg BID, tal como 5 g/kg a 10 g/kg BID, incluyendo 0.1 g/kg a 8 g/kg BID. La cantidad del compuesto administrado dependerá en la fisiología del sujeto, la absorción del compuesto de β -hidroxiéster de ácido graso y/o éster de ácido graso de butanodiol por el sujeto, como también la magnitud del efecto terapéutico deseado. Los horarios de dosificación pueden incluir, pero no se limitan a administración cinco veces por día, cuatro veces por día, tres veces por día, dos veces por día, una vez por día, tres veces por semana, dos veces por semana, una vez por semana, dos veces por mes, una vez por mes y cualquier combinación de los mismos.

En algunas modalidades, los métodos sujeto pueden incluir administración crónica que requiere los métodos sujeto y composiciones en múltiples dosis durante un periodo extendido, por ejemplo, durante un mes y hasta 10 años.

La duración entre los intervalos de dosificación en un régimen de tratamiento de intervalo de dosificación múltiple puede variar, dependiendo en la fisiología del sujeto o por el régimen de tratamiento según lo determinado por un profesional de la salud. En ciertos casos, la duración entre los intervalos de dosificación en un régimen de tratamiento de dosificación múltiple se puede predeterminar y seguir a intervalos regulares. Como tal, el tiempo entre los intervalos de dosificación puede variar y puede ser de 0.5 horas o más tiempo, tal como 1 hora o más tiempo, tal como 2 horas o más tiempo, tal como 4 horas o más tiempo, tal como 8 horas o más tiempo, tal como 12 horas o más tiempo, tal como 16 horas o más tiempo, tal como 24 horas o más tiempo, tal como 48 horas o más tiempo y que incluye 72 horas o más tiempo.

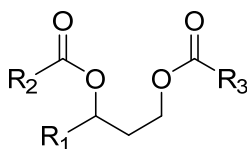
En ciertas modalidades, los métodos objetivo incluyen administrar uno o más compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o uno o más ésteres de butanodiol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos al sujeto en combinación con una dieta cetogénica. La frase "dieta cetogénica" se usa en la presente en su sentido convencional para hacer referencia a una dieta, que proporciona, después del consumo, digestión y metabolismo, cuerpos cetónicos como una fuente principal

de energía. Los cuerpos cetónicos proporcionados de manera fisiológica por la dieta cetogénica incluyen acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona. Las dietas cetogénicas adecuadas pueden incluir, pero no se limitan a aquellas descritas en Fenton y colaboradores, ICAN 2009, 1:338; Neal y colaboradores, Lancet Neurology 2008, 7:500; Hartman and Vinning, Epilepsia 2007, 1:31; Kossoff y colaboradores, Epilepsia 2009, 50:304 las descripciones de las cuales se incorporan en la presente a manera de referencia. En la práctica de los métodos sujeto, los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso sujeto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o ésteres de butanodiol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar antes, después o en conjunto con la dieta cetogénica. En ciertas modalidades, los métodos objetivo incluyen administrar los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso sujeto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o ésteres de butanodiol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos antes de iniciar la dieta cetogénica. En otras modalidades, los métodos incluyen administrar los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso sujeto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o ésteres de butanodiol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos después de completar uno o más intervalos de una dieta cetogénica. Todavía en otras modalidades, los métodos incluyen administrar los compuestos de β -hidroxiéster de ácido graso sujeto o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o ésteres de butanodiol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en conjunto con la dieta cetogénica.

Aspectos No Limitantes Ejemplares de la Descripción

Los aspectos, incluyendo modalidades, del presente contenido descrito anteriormente pueden ser benéficos solos o en combinación, con uno o más de otros aspectos o modalidades. Sin limitar la descripción anterior, ciertos aspectos no limitantes de la descripción numerados 1-48 se proporcionan más adelante. Como será aparente a aquellos expertos en la técnica tras leer esta descripción, cada uno de los aspectos individualmente enumerados se puede usar o combinar con cualquiera de los aspectos individualmente enumerados precedentes o siguientes. Esto pretender proporcionar soporte para todas las combinaciones de aspectos y no se limita a combinaciones de aspectos explícitamente proporcionados a continuación.

1. Un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

en donde

R₁ es H o alquilo C(1-6) o alquilo sustituido; y

R₂ y R₃ son alquilo C(4-30) independientemente sustituido o no sustituido.

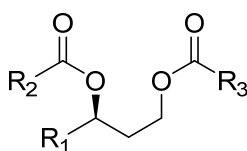
2. El compuesto de acuerdo con 1, en donde R_1 es un alquilo C(1-6) no sustituido.
3. El compuesto de acuerdo con 2, en donde R_1 es metilo.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-3, en donde R_2 y R_3 alquilo C(6-18) independientemente no sustituido.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-3, en donde R_2 y R_3 son alquilo C6 independientemente no sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-3, en donde R_2 y R_3 son alquilo C8 independientemente no sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con 1, en donde el compuesto es de la fórmula la:

10



Fórmula Ia

en donde

15

R_1 es H o alquilo C(1-6) o alquilo sustituido; y

R_2 y R_3 son alquilo C(4-30) independientemente sustituido o no sustituido.

8. El compuesto de acuerdo con 7, en donde R_1 es un alquilo C(1-6) no sustituido.

9. El compuesto de acuerdo con 8, en donde R_1 es metilo.

20

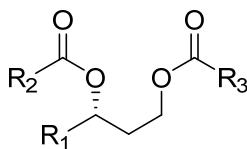
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 7-9, en donde R_2 y R_3 alquilo C(6-18) independientemente no sustituido.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 7-9, en donde R_2 y R_3 son alquilo C6 independientemente no sustituido.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 7-9, en donde R_2 y R_3 son alquilo C8 independientemente no sustituido.

25

13. Un compuesto de acuerdo con 1, en donde el compuesto es de la fórmula Ib:



Fórmula Ib

en donde

30

R_1 es H o alquilo C(1-6) o alquilo sustituido; y

R_2 y R_3 son alquilo C(4-30) independientemente sustituido o no sustituido.

14. El compuesto de acuerdo con 13, en donde R_1 es un alquilo C(1-6) no sustituido.

35

15. El compuesto de acuerdo con 14, en donde R_1 es metilo.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 13-15, en donde R_2 y R_3 alquilo C(6-18) independientemente no sustituido.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 13-15, en donde R_2 y R_3 son alquilo C6 independientemente no sustituido.

5 18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 13-15, en donde R_2 y R_3 son alquilo C8 independientemente no sustituido.

19. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-18 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20. Un método que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-18 o una composición de acuerdo con 19.

21. El método de acuerdo con 20, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la actividad epileptiforme en el cerebro del sujeto.

22. Un método para tratar una o más de enfermedad de Alzheimer, epilepsia, mal de Parkinson, insuficiencia cardíaca, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, choque hemorrágico, lesión pulmonar aguda después de la reanimación con líquidos, lesión renal aguda, infarto al miocardio, isquemia al miocardio, diabetes, glioblastoma multiforme, neuropatía diabética, cáncer de próstata, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, linfoma cutáneo de células T, mieloma múltiple, linfoma periférico de células T, VIH, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, degeneración macular relacionada con la edad, gota, aterosclerosis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple que comprende:

administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-18 o una composición de acuerdo con 19.

23. El método de acuerdo con 22, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la actividad epileptiforme en el cerebro del sujeto.

24. Un método para reducir la actividad epileptiforme en el cerebro de un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-18 o una composición de acuerdo con 19.

25. Un suplemento alimenticio que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-18.

26. Una composición que comprende:

un suplemento alimenticio que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1-18; y

uno o más componentes adicionales de una dieta cetogénica.

27. La composición de acuerdo con 26, en donde el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1% en p/p a aproximadamente 25% en p/p.

28. La composición de acuerdo con 26, en donde el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 5% en p/p a aproximadamente 15% en p/p.

29. La composición de acuerdo con 26, en donde el compuesto está presente en la
5 composición en una cantidad de aproximadamente 10% en p/p.

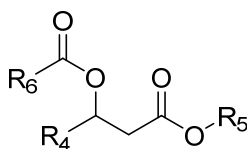
30. La composición de acuerdo con 26, en donde la dieta cetogénica comprende una relación en masa de grasa a proteína y carbohidratos de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

31. La composición de acuerdo con 30, en donde la dieta cetogénica comprende
10 una relación en masa de grasa a proteína y carbohidratos de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1.

32. La composición de acuerdo con 30, en donde la dieta cetogénica comprende una relación en masa de grasa a proteína y carbohidratos de aproximadamente 4:1.

33. Un compuesto de la fórmula II:

15



Fórmula II

en donde

20

R₄ es H o alquilo C(1-6) o alquilo sustituido; y

R₅ y R₆ son alquilo C(4-30) independientemente sustituido o no sustituido.

34. El compuesto de acuerdo con 33, en donde R₄ es un alquilo C(1-6) no sustituido.

35. El compuesto de acuerdo con 34, en donde R₄ es metilo.

25

36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-35, en donde R₅ y R₆ son alquilo C(6-18) independientemente no sustituido.

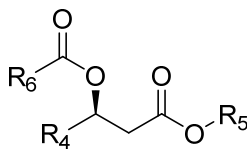
37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-35, en donde R₅ y R₆ son alquilo C6 independientemente no sustituido.

38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-35, en donde R₅ y R₆ son alquilo C8 independientemente no sustituido.

30

39. Un compuesto de acuerdo con 33, en donde el compuesto es de la fórmula Ia:

35



Fórmula Ia

en donde

R₄ es H o alquilo C(1-6) o alquilo sustituido; y

R₅ y R₆ son alquilo C(4-30) independientemente sustituido o no sustituido.

40. El compuesto de acuerdo con 39, en donde R₄ es un alquilo C(1-6) no sustituido.

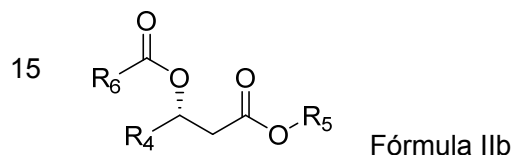
5 41. El compuesto de acuerdo con 40, en donde R₄ es metilo.

42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 39-41, en donde R₅ y R₆ son alquilo C(6-18) independientemente no sustituido.

43. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 39-41, en donde R₅ y R₆ son alquilo C6 independientemente no sustituido.

10 44. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 39-41, en donde R₅ y R₆ son alquilo C8 independientemente no sustituido.

45. Un compuesto de acuerdo con 33, en donde el compuesto es de la fórmula Ib:



en donde

R₄ es H o alquilo C(1-6) o alquilo sustituido; y

R₅ y R₆ son alquilo C(4-30) independientemente sustituido o no sustituido.

20

46. El compuesto de acuerdo con 45, en donde R₄ es un alquilo C(1-6) no sustituido.

47. El compuesto de acuerdo con 46, en donde R₄ es metilo.

48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 45-47, en donde R₅ y R₆ son alquilo C(6-18) independientemente no sustituido.

25

49. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 45-47, en donde R₅ y R₆ son alquilo C6 independientemente no sustituido.

50. El compuesto de acuerdo con cualquiera de 45-47, en donde R₅ y R₆ son alquilo C8 independientemente no sustituido.

30

51. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-50 y un portador farmacéuticamente aceptable.

52. Un método que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-50 o una composición de acuerdo con 51.

35

53. El método de acuerdo con 52, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la actividad epileptiforme en el cerebro del sujeto.

54. Un método para tratar una o más de enfermedad de Alzheimer, epilepsia, mal

de Parkinson, insuficiencia cardíaca, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular, choque hemorrágico, lesión pulmonar aguda después de la reanimación con líquidos, lesión renal aguda, infarto al miocardio, isquemia al miocardio, diabetes, glioblastoma multiforme, neuropatía diabética, cáncer de próstata, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, linfoma cutáneo de células T, mieloma múltiple, linfoma periférico de células T, VIH, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, degeneración macular relacionada con la edad, gota, aterosclerosis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple que comprende:

administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-50 o una composición de acuerdo con 51.

55. El método de acuerdo con 54, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para reducir la actividad epileptiforme en el cerebro del sujeto.

56. Un método para reducir la actividad epileptiforme en el cerebro de un sujeto, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-50 o una composición de acuerdo con 51.

57. Un suplemento alimenticio que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-50.

58. Una composición que comprende:

un suplemento alimenticio que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de 33-50; y

uno o más componentes de una dieta cetogénica.

59. La composición de acuerdo con 58, en donde el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 1% en p/p a aproximadamente 25% en p/p.

60. La composición de acuerdo con 58, en donde el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 5% en p/p a aproximadamente 15% en p/p.

61. La composición de acuerdo con 58, en donde el compuesto está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 10% en p/p.

62. La composición de acuerdo con 58, en donde la dieta cetogénica comprende una relación en masa de grasa a proteína y carbohidratos de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

63. La composición de acuerdo con 58, en donde la dieta cetogénica comprende una relación en masa de grasa a proteína y carbohidratos de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1.

64. La composición de acuerdo con 58, en donde la dieta cetogénica comprende una relación en masa de grasa a proteína y carbohidratos de aproximadamente 4:1.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo realizar y usar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención ni pretenden representar que los experimentos más adelante son todos o los únicos experimentos realizados. Se han
 5 realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo cantidades, temperatura, etc.) pero algunos errores experimentales y las desviaciones deben tenerse en cuenta. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura es en grados Celsius y la presión es a o cerca atmosférica. Se pueden usar abreviaciones estándar, por
 10 ejemplo, bp, par(es) base; kb, kilobase(s); pl, picolitro (s); s o seg, segundo(s); min, minuto(s); h o hr, hora(s); aa, aminoácido(s); kb, kilobase(s); bp, par(es) base; nt, nucleótido(s); i.m., intramuscular(mente); i.p., intraperitoneal(mente); s.c., subcutánea(mente); y similares.

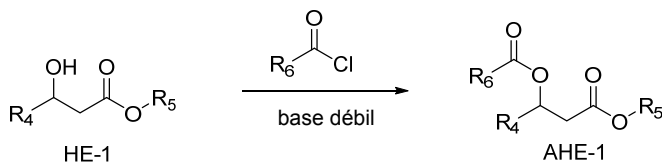
Procedimientos Sintéticos Generales

Los ésteres de cetona descritos en la presente, se pueden preparar mediante protocolos de
 15 síntesis química conocidos por aquellos expertos en la técnica (Ver, por ejemplo, Green y colaboradores, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2^a ed. 1991); Harrison y colaboradores, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 8 (John Wiley and Sons, 1971 1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser y colaboradores, "Reagents for Organic Synthesis",
 20 Volumes 1 17, (Wiley Interscience); Trost y colaboradores, "Comprehensive Organic Synthesis", (Pergamon Press, 1991); "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry", Volúmenes 1 45, (Karger, 1991); March, "Advanced Organic Chemistry", (Wiley Interscience), 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations", (VCH Publishers, 1989); Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", (John Wiley & Sons, 1995), Bodanzsky,
 25 "Principles of Peptide Synthesis", (Springer Verlag, 1984); Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis", (Springer Verlag, 1984). Además, los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o mediante procedimientos sintéticos muy bien establecidos.

Compuestos de β-hidroxiéster

Los compuestos de β-hidroxiéster descritos en la presente se pueden obtener mediante vías
 30 sintéticas como se ilustran genéricamente a continuación:

Esquema de reacción 1



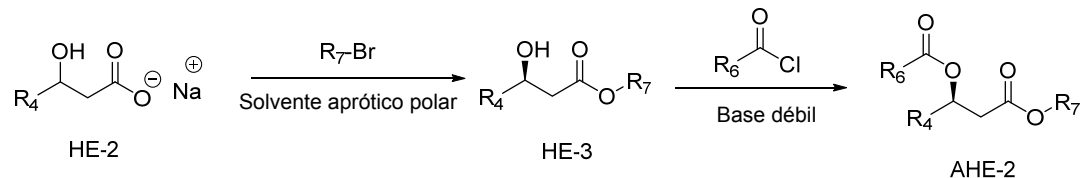
35

En el Esquema de reacción 1, el grupo hidroxilo de β-hidroxiéster HE-1 está desprotonado con una base débil (por ejemplo, piridina) y se hizo reaccionar con un cloruro de

acilo sustituido para dar β -hidroxiéster AHE-1 sustituido con acilo. R_4 puede ser H o un alquilo C(1-6) sustituido o no sustituido; R_5 y R_6 son independientemente alquilo C(4-30) sustituido o no sustituido.

Esquema de reacción 2

5

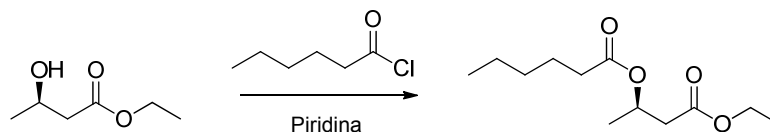


En el Esquema de reacción 2, el β -hidroxiéster HE-2 de sodio se hizo reaccionar en un solvente aprótico polar (por ejemplo, dimetilformamida) con un bromuro de alquilo para dar β -hidroxiéster HE-3 de alquilo. La deprotonación del grupo hidroxilo de β -hidroxiéster KE-3 con una base débil (por ejemplo, piridina) y reacción con un cloruro de acilo sustituido da β -hidroxiéster AHE-2 sustituido con acilo. R_4 puede ser H o un alquilo C(1-6) sustituido o no sustituido; R_6 y R_7 son independientemente alquilo C(4-30) sustituido o no sustituido.

15

EJEMPLO 1 – Síntesis de β -hidroxibutirato de etilo sustituido con acilo

Esquema de reacción 3



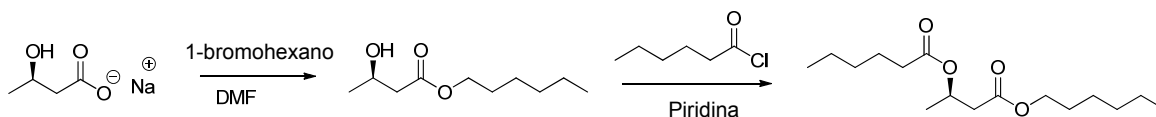
20

Como se muestra en el Esquema de reacción 3, un equivalente molar de β -hidroxibutirato de R-etilo se disolvió en piridina a una concentración de 0.2 molar. La solución se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se agregó un cloruro de acilo sustituido (por ejemplo, hexilo, FIGURAS 1A-1B y octilo, FIGURAS 2A-2B) a 2 molar equivalente gota a gota mediante una jeringa a la solución de β -hidroxiéster mientras se agita. La mezcla de reacción se dejó calentarse a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se cargó en un embudo de decantación y se diluyó con 1.5 volumen de acetato de etilo (con base en volumen de reacción) y después se lavó 5 veces con 0.5 volumen de solución de ácido clorhídrico (HCl 10%) después 4 veces con 0.5 volumen de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La capa de acetato de etilo después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el solvente mediante evaporación giratoria. El producto crudo se analizó por ^1H RMN (FIGURAS 1A y 2A) y cromatógrafo de gases de espectrometría de masas (FIGURAS 1B y 2B). Se observó producto puro (>95%), con el contaminante principal siendo piridina, la cual se eliminó mediante bombeo a vacío adicional.

35

EJEMPLO 2 – Síntesis de β -hidroxibutirato de hexilo sustituido con acilo

Esquema de reacción 4



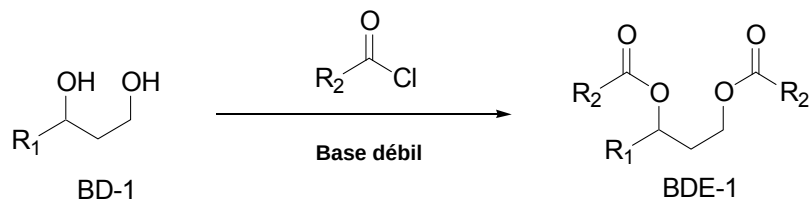
Como se mostró en el Esquema de reacción 4, el β -hidroxibutirato de sodio (1 molar equivalente) se suspendió en dimetilformamida seca a una concentración de 0.2 molar. Se agregó 1-bromohexano (0.7 molar equivalentes), el recipiente de reacción se selló y se calentó a 60 grados C con agitación durante 18 horas, durante ese tiempo la mezcla de reacción se volvió clara. Después se enfrió y se cargó en un embudo de decantación y se diluyó con 1.5 volumen de acetato de etilo (con base en el volumen de reacción). Después se lavó cinco veces con 0.5 volumen de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La capa de acetato de etilo después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El producto crudo se analizó por ^1H RMN y GC-MS. Se observó producto puro (>95%), con el contaminante principal siendo 1-bromohexano, el cual se eliminó mediante bombeo a vacío adicional.

El producto de β -hidroxibutirato de hexilo después se disolvió en piridina a una concentración de 0.2 molar. La solución se colocó bajo una atmosfera de nitrógeno y se enfrió a 0 grados C. El cloruro de acilo apropiado (2 molar equivalentes) se agregó gota a gota mediante una jeringa a la solución con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después la mezcla de reacción se cargó en un embudo de decantación y se diluyó con 1.5 volumen de acetato de etilo (con base en el volumen de reacción). Después se lavó cinco veces con 0.5 volumen de una solución de ácido clorhídrico (10 %), después cuatro veces con 0.5 volumen de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La capa de acetato de etilo después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El producto crudo se analizó por ^1H RMN (FIGURA 3A) y GC-MS (FIGURA 3B). Se observó producto puro (>95%), con el contaminante principal siendo piridina, el cual se eliminó mediante bombeo a vacío adicional.

Ésteres de 1,3-Butanodiol

Los ésteres de 1,3-butanodiol descritos en la presente se pueden obtener mediante vías sintéticas como se ilustran genéricamente a continuación:

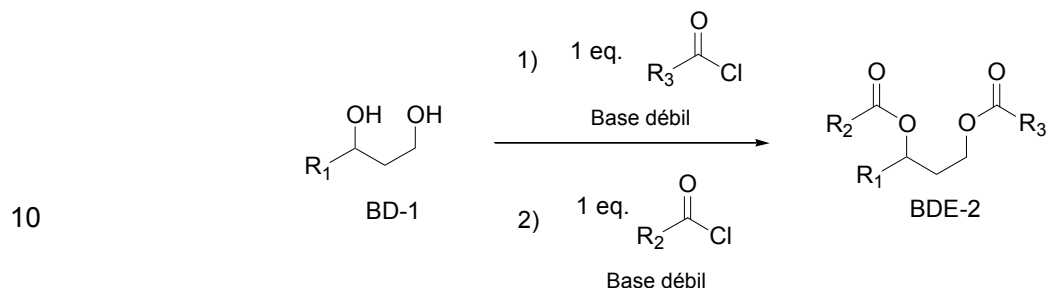
Esquema de reacción 5



En el Esquema de reacción 5, los grupos hidroxilo de 1,3-butanodiol BD-1 están

desprotonados con una base débil (por ejemplo, piridina) y se hicieron reaccionar con al menos 2 equivalentes de un cloruro de acilo sustituido para dar éster de 1,3-butanodiol BDE-1 sustituido con homo-acilo. R₁ puede ser H o un alquilo C(1-6) sustituido o no sustituido; R₂ es alquilo C(4-30) sustituido o no sustituido.

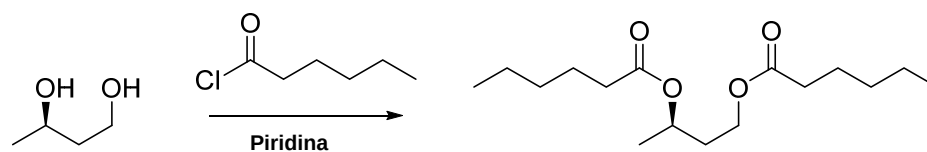
5 **Esquema de reacción 6**



En el Esquema de reacción 6, cada grupo hidroxilo de 1,3-butanodiol BD-1 fueron desprotonados paso a paso con una base débil (por ejemplo, piridina) y reaccionados con 1 equivalente de un primer cloruro de acilo sustituido y 1 equivalente de un segundo cloruro de acilo sustituido para dar éster de 1,3-butanodiol BDE-2 sustituido con hetero-acilo. R₁ puede ser H o un alquilo C(1-6) sustituido o no sustituido; R₂ y R₃ son independientemente alquilo C(4-30) sustituido o no sustituido.

15 **EJEMPLO 3 – Síntesis de R-1,3-butanodiol sustituido con acilo**

20 **Esquema de reacción 7**



Como se mostró en el Esquema de reacción 7, R-1,3-butanodiol (1 molar equivalent) se disolvió en piridina a una concentración de 0.2 molar. La solución se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 grados C. Se agregaron 3-3.5 equivalentes molares del cloruro de acilo apropiado (hexilo, FIGURAS 4A-4B; octilo, FIGURAS 5A-5B) gota a gota mediante una jeringa a la solución con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después la mezcla de reacción se cargó en un embudo de decantación y se diluyó con 1.5 volumen de acetato de etilo (con base en el volumen de reacción). Después se lavó cinco veces con 0.5 volumen de una solución de ácido clorhídrico (10 %), después cuatro veces con 0.5 volumen de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La capa de acetato de etilo después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó mediante evaporación giratoria. El producto crudo se analizó por ¹H RMN (FIGURAS 4A y 5A) y GC-MS (FIGURAS 4B y 5B). Se observó producto puro (>95%), con el contaminante principal siendo piridina, el cual se eliminó mediante bombeo a vacío adicional.

EJEMPLO 4 – Función Biológica en el Aumento de los Niveles de BHB en la Sangre de Ratones Machos C57BL/6 de Tipo silvestre

Materiales y Métodos

Se sintetizaron ésteres C6 y C8 de butanodiol y ésteres C6 y C8 de β -hidroxibutirato como se describió anteriormente y se purificaron para prueba en ratones macho C57BL/6NcrJ de tipo silvestre obtenidos de Charles River Laboratories. Los ratones tenían 8 meses de edad al momento del experimento. La función biológica de ésteres de butanodiol y β -hidroxibutirato C6 y C8 se probó mediante inyección intraperitoneal a dos dosis cada una, 50 μ L y 100 μ L. La inyección se llevó a cabo aproximadamente a las 9am (los ratones se mantienen en un ciclo de luz-oscuridad de 7a-7p) y los ratones tuvieron acceso a alimentos y agua en todo el tiempo. La cantidad molar inyectada varió de 0.13-0.41 milimoles dependiendo en el compuesto y dosis. El ratón sujeto pesó aproximadamente 30 gramos, por lo que la cantidad de compuesto inyectado varió de aproximadamente 1 g/kg a 3 g/kg. Para comparación, las cantidades podrían de manera teórica suministrar aproximadamente 1/20 de las necesidades calóricas diarias de un ratón – equivalente en humanos a alrededor de 100 calorías. La sangre se extrajo por la muesca de la cola distal justo antes de la inyección (línea de referencia) y a 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, y 6 horas después de la inyección. Aproximadamente 40 μ L de la sangre se recolectó en microvettes (tubo capilar) de heparina de litio (Sarstedt CB-300LH) y se centrifugó subsecuentemente durante 15 min a 1500 x G a 4°C para separar el plasma. Los niveles de BHB de plasma se determinaron por un ensayo enzimático colorimétrico (Stanbio Laboratory 2440-058).

Resultados

Todos los compuestos aumentaron los niveles de BHB en la sangre (FIGURAS 6A-6C). Los compuestos C6-BHB y C8-BHB, a ambas dosis probadas, aumentaron los niveles de BHB a los observados en una dieta cetogénica (0.5-2 mM) o después de un ayuno durante la noche (1-3 mM) en ratones similares (FIGURA 6A). El único efecto secundario observado fue una leve sedación en las dosis más altas de C6-BHB. No se midió la ingesta de alimentos, pero un ayuno de 6 horas no aumento significativamente los niveles de BHB en la sangre (FIGURA 6C), por lo que el aumento observado con los compuestos no se debió a un ayuno involuntario. De manera importante, el aumento de BHB en la sangre fue más alto que el observado por la inyección de una dosis molar similar de BHB (FIGURA 6C) o solo BD (FIGURA 6B), demostrando que los componentes de ácido graso y BHB/BD del compuesto tuvieron las actividades de separación esperada y aditivas en el aumento de los niveles de BHB en la sangre. Todo en conjunto, estos datos muestran que los nuevos compuestos de éster de ácido graso BHB/BD tienen la función biológica esperada en el aumento de los niveles de BHB en la sangre, en algunos casos al grado similar como un ayuno durante la noche y que dura varias horas.

EJEMPLO 5– La Dieta Cetogénica Suprime Agudamente los Picos Epileptiformes en Ratones APPJ20

Materiales y Métodos

La dieta cetogénica y ayuno durante la noche se probaron para determinar la supresión de
5 picos epileptiformes en ratones APPJ20 de un año de edad. Los ratones APPJ20 portan un
gene APP humano con varias mutaciones que causan enfermedad de Alzheimer en humanos.
Se estudiaron los ratones heterocigotos que portan el transgén APP, con comparación a
compañeros de camada no transgénicos (NTG). Estos ratones mostraron déficits cognitivos
tempranos y severos, como también picos epileptiformes característicos en
10 electroencefalogramas (EEG) que contribuyen a sus defectos cognitivos. Las reducciones en
los picos epileptiformes por manipulación genética o por el medicamento antiepiléptico
levetiracetam están asociados con mejora cognitiva. Los estudios descritos en la presente
usan ratones tanto macho como hembra, y los datos se presentan como el resumen de todos
los ratones excepto cuando los ratones están específicamente estratificados por sexo. No
15 existieron diferencias cuando los resultados fueron estratificados por sexo excepto cuando se
indique específicamente. Los ratones y esta actividad epileptiforme se describen
adicionalmente en Palop y colaboradores, Neuron 2007, 55:697-711.

Se usó en este estudio un cohorte longitudinal de ratones que experimentan una serie
de registros de EEG de 23 horas bajo tres condiciones: primero, la línea de referencia en una
20 dieta de control normal; segundo, dos días después del inicio de una dieta cetogénica (KD); y
tercero, durante un ayuno nocturno. Los ratones se mantuvieron en la dieta de control durante
ocho semanas antes de la EEG de línea de referencia, y durante tres semanas entre KD
EEGs en ayunas. La dieta de control se basa en AIN-93M, incluyendo 10% de calorías de
proteína y 78% de calorías de carbohidratos. La dieta cetogénica contiene 90% de calorías de
25 grasa, y cero carbohidratos, pero por lo demás es compatible con la dieta de control por
calorías. Las dietas fueron sintetizadas a medida según las especificaciones de Harlan-Teklad
(ahora Envigo). La ingesta calórica y niveles de BHB en la sangre se establecieron dentro de
los dos días del cambio a KD y que KD y ayuno produjeron niveles similares de BHB en la
sangre de 1-2 mM.

30 Durante los registros de EEG, los ratones se movían libremente en uno de los cuatro
cilindros de plástico transparente aproximadamente del tamaño de una jaula de casa. Se usó
el software Harmonie Stellate para los registros de EEG y para detectar automáticamente
picos de onda aguda. Los ratones también se grabaron en video durante las sesiones de EEG,
y se usó el software Noldus Ethovision para cuantificar el movimiento. Los datos de
35 movimiento sin procesar se limpiaron para eliminar la reflexión u otros artefactos antes del
análisis de datos. La actividad gama, definido como potencia registrada por la EEG en el
intervalo de 20-80 Hz, se cuantificó usando el software LabChart. El análisis de datos se llevó

a cabo usando programas GraphPad Prism y Perl escrito a medida. La metodología de EEG, registro de datos, y análisis de datos se describe además en Verret y colaboradores, Cell 2012, 149:708-721.

Resultados

- 5 Las FIGURAS 7A-7H demuestran que una dieta cetogénica, pero no ayunando, redujo consistentemente los picos epileptiformes en ratones APPJ20. Como se muestra en FIGURA 7A, el registro de EEG de 23 horas 2 días después del inicio de KD mostró ~30% de reducción pico promedio en comparación con la línea de referencia anterior en una dieta de control, de 2.13 picos/min a 1.48 picos/min. Los ratones en ayuno nocturno no mostraron ningún cambio
- 10 en el promedio. La FIGURA 7B muestra los totales de pico por hora durante registros de EEG de 23 horas, demostrando que la supresión de picos fue consistente a lo largo de los registros de 23 horas. La FIGURA 7C mostró reducciones pico en ratones individuales, normalizado al registro de línea de referencia de cada ratón (círculos rellenos, $P < 0.05$; bar = medio). 6 de 9 ratones tuvieron una reducción general en picos en la KD, con ningún aumento sobre la línea
- 15 de referencia. En cambio, aunque el ayuno redujo los picos en algunos ratones, los exacerbó en otros, dando como resultado ningún cambio en el promedio.

EJEMPLO 6 – Supresión de Picos Mediante la Dieta Cetogénica es Independiente de la Función Interneurona

Materiales y Métodos

- 20 La dieta cetogénica y el ayuno nocturno se usaron para probar el mecanismo de supresión de picos epileptiformes mediante la dieta cetogénica en ratones APPJ20 de un año de edad. El cohorte longitudinal de ratones que experimentan una serie de registros de EEG de 23 horas se describió en el Ejemplo 5 anterior. La metodología para la adquisición de datos y análisis también se describió en el Ejemplo 5 anterior. Los datos de movimiento, datos de potencia de
- 25 gama, y datos de picos se recolectaron a intervalos de un minuto para explorar las relaciones instantáneas entre el movimiento exploratorio, actividad inhibitoria gamma interneurona y picos.

Resultados

- El movimiento exploratorio está asociado con la supresión de picos epileptiformes mediante el
- 30 aumento de la actividad gama inhibitoria de interneuronas positivas a parvalbúmina (Verret y colaboradores, Cell 2012, 149:708-721). Tres posibles mecanismos por los cuales KD podría suprimir los picos podrían ser a través de un mayor movimiento exploratorio, exageración de la inducción en la actividad gamma de un nivel dado de movimiento exploratorio, o aumento en la actividad gamma de línea de referencia. El movimiento general fue similar en todas las tres
- 35 condiciones (FIGURA 7D), y así, el aumento de la actividad exploratoria no explicó la supresión de picos de KD. La actividad gamma relativa también fue similar entre las tres condiciones (FIGURA 7E). La FIGURA 7F proporciona líneas de regresión lineal de mejor

ajuste con 95% de CI para diagramas de dispersión de picos y movimiento por minuto. Los ratones APPJ20 tienen normalmente picos más bajos con mayor movimiento exploratorio; KD se asoció con supresión de picos en todos los niveles de movimiento (FIGURA 7F). La FIGURA 7G proporciona líneas de regresión lineal de mejor ajuste con 95% de CI para diagramas de dispersión de actividad gamma y movimiento normalizado por minuto que muestra ningún cambio en la tasa de inducción de la actividad gamma mediante el movimiento en la KD. En otras palabras, la tasa de aumento de la actividad gamma con el movimiento fue similar entre la dieta de control y KD (FIGURA 7G). Finalmente, el nivel medio general de la actividad gamma no tubo cambio para la mayoría de los ratones en la KD, y no se asoció con el cambio en picos (FIGURA 7H). Todo en conjunto, KD parece estar actuando independientemente de las interneuronas positivas a parvalbúmina, o corriente abajo de los potenciales presinápticos que generan actividad gamma en esta población neuronal.

EJEMPLO 7 – Dieta Cetogénica a Largo Plazo Reduce los Picos y Mejora la Cognición

Materiales y Métodos

La sostenibilidad a largo plazo de la supresión de picos epileptiformes en la KD y si la supresión de picos estaba asociada con el mejoramiento cognitivo se determinó como sigue. Los grupos de ratones APPJ20 de un año (estos ratones se describen en el Ejemplo 5) se colocaron ya sea en la dieta de control o KD (las dietas se describen en el Ejemplo 5) y seguidos durante tres meses. Se sometieron a siete sesiones de registro de EEG de 50 minutos en la segunda mitad de este periodo (metodología de registro de EEG se describe en el Ejemplo 5). Además, Se sometieron a habituación al campo abierto en el primer mes, mientras que dos de las sesiones de EEG dos semanas y cinco semanas después de la habituación sirvieron como sondas para probar si la familiaridad con el campo abierto de la habituación previa reduciría la actividad exploratoria. (FIGURA 8A).

La habituación al campo abierto es una prueba común de la memoria visuoespacial y la función cognitiva. (Verret y colaboradores, Cell 2012, 149:708-721). Los ratones se colocaron en una de las cuatro cámaras de plástico transparentes idénticas (40 x 40 x 30 cm) que contienen dos disposiciones de fotohaz para medir el movimiento en el eje X e Y a través del piso de la cámara; como también un par adicional de arreglos elevados en el eje Z para detectar comportamiento de crianza. El aparato es controlado mediante el software Photobeam Activity System de San Diego Instruments. Un programa personalizado que lleva a cabo el procesamiento de los datos de rotura de haz en bruto. Los datos de movimiento del campo abierto se integran con picos y datos de potencia gamma de EEGs usando programas personalizados. Los ratones normales muestran una habituación rápida, en que su actividad exploratoria cae rápidamente después de la exposición repetida al campo abierto durante días a semanas. Los ratones APPJ20 muestran una habituación deteriorada, en que la actividad exploratoria permanece elevada a pesar de la exposición repetida al campo abierto durante

días a semanas (Verret y colaboradores, Cell 2012, 149:708-721).

Resultados

Las FIGURAS 8A-8H muestran que la reducción en picos epileptiformes como resultado de la KD continuo durante meses y está asociada con el mejoramiento cognitivo en la habituación al campo abierto. La FIGURA 8A proporciona la línea de tiempo experimental. Habiendo demostrado que la KD suprime los picos epileptiformes en los días después de la iniciación de la KD, este efecto se evaluó para determinar la sostenibilidad durante semanas a meses en la dieta y si la supresión de picos se asoció con el mejoramiento cognitivo. La FIGURA 8B muestra que la KD a largo plazo redujo consistentemente los picos epileptiformes durante un periodo de tres meses en torno al 40%, de un medio de 2.51 picos/min a 1.53 (FIGURA 8B). Las FIGURAS 8C y 8D muestran que los picos se suprimieron consistentemente en todos los niveles de movimiento (FIGURA 8D) y a lo largo de los registros de 50 minutos (FIGURA 8C), mientras que los ratones en la dieta de control mostraron niveles más altos de picos en periodos de bajo movimiento más tarde en las sesiones de registro. Como se predijo, los ratones APPJ20 en la KD demostraron una actividad exploratoria reducida tras la reexposición al campo abierto después de la habituación temprana. Los niveles generales de movimiento fueron similares a los controles no transgénicos (tipo silvestre) (FIGURAS 8E y 8F), al igual que los movimientos exploratorios más específicos, como los movimientos a través del centro (a diferencia de la periferia) del campo abierto (FIGURA 8G) y crianzas (FIGURA 8H). Los ratones transgénicos APPJ20 en la dieta de control, en cambio, continuaron exhibiendo hiperactividad y altos niveles de movimientos exploratorios (FIGURAS 8E-8H).

El estudio de EEG de 23 horas anterior fue longitudinal (Ejemplo 5), con los mismos ratones registrados tanto en la dieta de control como en la KD, pero este estudio a largo plazo por necesidad mantuvo a los ratones en grupos de dieta separados. A fin de confirmar que la variación individual en niveles de pico entre ratones APPJ20 no explico la diferencia entre los picos epileptiformes entre los grupos de dieta durante días a semanas, se llevó a cabo un segundo estudio longitudinal. Se alternó un grupo de ratones de dieta de control a KD, obteniendo cuatro registros de EEG de 50 minutos en cada dieta. De nuevo, los ratones mostraron una supresión significativa de picos epileptiformes mientras estaban en la KD, por más del 50%, con la misma abrogación de la relación entre la actividad exploratoria y los picos vistos anteriormente.

EJEMPLO 8 - La Dieta Cetogénica Crónica se Asocia con la Obesidad, la Supervivencia Masculina y el Aprendizaje Mejorado

Materiales y Métodos

Los mejoramientos cognitivos, la supervivencia masculina y la obesidad de la dieta cetogénica crónica se probaron en ratones APPJ20 de un año de edad.

Este estudio de seis meses se llevó a cabo iniciando con ratones APPJ20 de dos

meses de edad (los ratones se describen adicionalmente en el Ejemplo 5) y ratones de control no transgénicos (tipo silvestre). El estudio respondió tres preguntas: 1) ¿la KD alimentada a largo plazo a ratones tiene efectos metabólicos adversos como la obesidad?; 2) ¿KD reduciría la mortalidad temprana que se observa comúnmente en los ratones APPJ20, que se mejora con otros tratamientos que suprimen los picos epileptiformes?; y 3) ¿los ratones APPJ20 en la KD mostrarían mejoría en otras pruebas cognitivas visoespaciales?. Las intervenciones de dieta se describen en el Ejemplo 5.

El Laberinto de Agua de Morris es una prueba de memoria visuoespacial común. El Laberinto consiste en una bañera poco profunda (122 cm de diámetro) llena de agua opaca con pintura blanca. Señales visuales grandes y de alto contraste se colocaron en las paredes de la habitación. Los ratones se habituaron a la habitación y a la piscina de agua el día antes de que comience el experimento. El protocolo experimental consistió en seis días de prueba de entrenamiento (aprendizaje) seguido por una prueba de sonda (memoria) 24 horas después de la prueba de entrenamiento final. Durante las pruebas de entrenamiento, se sumergió una plataforma de 14 x 14 cm justo debajo de la superficie del agua. Las pruebas repetidas de 60 segundos entrenaron a los ratones para localizar la plataforma oculta usando señales visuales de la habitación. La ubicación de la plataforma se mantuvo constante durante el entrenamiento mientras que el punto de entrada del ratón se cambió de forma semi-aleatoriamente entre las pruebas. En el día final, la plataforma se retiró para la prueba de sonda. El movimiento de ratones se monitoreó con el software de seguimiento de video Ethovision (Nolus). El desempeño en las pruebas de entrenamiento se evaluó por la rapidez con que los ratones ubicaron la plataforma durante cada prueba. El desempeño en la prueba de sonda se evaluó por la proporción de tiempo que los ratones pasaron nadando en el cuadrante correcto de la piscina, donde anteriormente se encontraba la plataforma. Tras la finalización de este protocolo experimental de 7 días, se cambió la ubicación de la plataforma. Después, los ratones se sometieron a 3 días de “entrenamiento inverso” a esta nueva ubicación, seguido de nuevo por una prueba de sonda con la plataforma retirada 24 horas después de la prueba de entrenamiento final.

Resultados

Las FIGURAS 9A-9H demuestran que la dieta cetogénica a largo plazo mejora la cognición como también, en machos, la supervivencia. La FIGURA 9A muestra el cambio en los pesos corporales para los ratones APPJ20 y NTG ya sea en la KD o la dieta de control, iniciado a los 2 meses de edad. La KD fue sustancialmente obesogénica tanto para ratones APPJ20 como NTG, causando un aumento de peso sustancial. La FIGURA 9B muestra los niveles medios de BHB en plasma. De seis mediciones matutinas realizadas aproximadamente cada dos semanas desde el inicio del estudio. Ambos grupos generaron niveles de BHB en plasma que promedió ~ 1 mM durante el período de seis meses, generalmente más alto al principio. Estos

niveles fueron ~10 veces más altos que los ratones en la dieta de control. Los niveles de glucosa en plasma fueron similares en todos los grupos. Los machos en todos los grupos fueron más pesados que las hembras y las hembras tuvieron niveles de BHB algo más altos en la KD.

5 Las FIGURAS 9C y 9D proporcionan curvas de supervivencia para ratones machos y hembras APPJ20 en la KD contra la dieta de control. Un hubo muertes entre los ratones NTG. Los ratones APPJ20 tienen una mortalidad temprana tan alta como el 40% que se cree se debe a convulsiones fatales. Se determinó una tendencia hacia la reducción de la mortalidad, y la estratificación por sexo reveló que se debe a una reducción significativa en la mortalidad
10 más grave de ratones machos; la supervivencia en las hembras, ya alta, no se vio afectada (FIGURAS 9C y 9D).

Las FIGURAS 9E-9H muestran los resultados de la prueba de laberinto de agua de Morris realizada tres meses después del inicio de las dietas, cuando los sobrevivientes tenían 5 meses de edad. Los ratones APP en la KD mostraron un desempeño significativamente
15 mejorado en la fase de entrenamiento de plataforma escondida (aprendizaje) del laberinto de agua (FIGURA 9E). Este mejoramiento permaneció consistente cuando se retiró la ubicación de la plataforma (entrenamiento inverso, FIGURA 9G). Sin embargo, no hubo ninguna diferencia en el desempeño durante la fase de sonda/memoria del laberinto de agua, ya sea después del entrenamiento inicial de la plataforma oculta o después del entrenamiento inverso
20 (FIGURAS 9F y 9H).

EJEMPLO 9 – Compuestos Cetogénicos Suprimen los Picos en Dieta Normal

Materiales y Métodos

Los ésteres de butanodiol C6 y C8 y ésteres de β -hidroxibutirato C6 y C8 se sintetizaron como se describió anteriormente. Los ésteres de β -hidroxibutirato C6 se probó para la eficiencia en
25 la supresión de picos en ratones APPJ20 mediante inyección intraperitoneal en ratones de APPJ20 1-2 años de edad que incluyendo ratones tanto machos como hembras. Los ratones APPJ20 se describieron en el Ejemplo 5.

Los EEGs se registraron de los ratones APPJ20 antes de la inyección intraperitoneal de C6-BHB, o un volumen equivalente de solución salina. Después de la finalización de los
30 primeros 50 min de registro, se llevó a cabo la inyección. Los ratones se dejaron recuperar durante 20 minutos en jaula hogar, seguido por segundos 50 min de registro de EEG. La sangre se extrajo inmediatamente después de completar la segunda sesión de EEG a fin de medir los niveles de BHB en plasma (como se describió en el Ejemplo 4). Se inyectó la menor de las dos dosis previamente probadas del Ejemplo 4, 50 μ L por 30g de peso corporal, que es
35 aproximadamente 1.5 g/kg y aproximadamente 0.2 milimoles.

Durante los registros de EEG, los ratones se movían libremente en un cilindro transparente de aproximadamente el tamaño de una jaula hogar. La metodología para el

registro y análisis de EEGs y seguimiento de video para el movimiento se describieron en el Ejemplo 5. La metodología para extracciones de sangre y medición de BHB en plasma se describió en el Ejemplo 4.

El estudio usó un diseño cruzado donde todos los ratones se inyectaron tanto con C6-BHB y solución salina normal en diferentes días, con al menos 48 horas entre inyecciones. Los análisis de datos se limitaron a ratones que completaron todas las inyecciones y registros de EEG.

Resultados

Las FIGURAS 10A-10F demuestran que los compuestos descritos en la presente que se metabolizan a BHB redujeron inmediatamente los picos epileptiformes. La FIGURA 10A proporciona un Esquema de reacción de compuestos cetogénicos ejemplar que tiene un éster de ácido graso de cadena media enlazado a BHB. La FIGURA 10B muestra que la inyección de C6-BHB aumentó los niveles de BHB en la sangre, medidos aproximadamente 70-80 minutos después de la inyección (después del EEG). La inyección de C6-BHB aumentó los niveles de BHB en plasma de una media de aproximadamente 200 μ M a una media de aproximadamente 600 μ M. La FIGURA 10C muestra que la inyección de C6-BHB reduce los picos en comparación tanto a las líneas de referencia de preinyección como la inyección de solución salina. Una gráfica de picos promedio durante los 50 minutos de registro de EEG (FIGURA 10D) muestra una reducción consistente después de la inyección de C6-BHB, similar a la KD. C6-BHB redujo los picos epileptiformes por aproximadamente 35% en comparación con la inyección de solución salina, de 1.25 picos/min a 0.82 picos/min. El análisis de reducción de picos después de la inyección de C6-BHB, en comparación después de la inyección de solución salina, en el nivel de ratón individual muestra reducciones significativas para la mayoría de los ratones (círculos rellenos, $P < 0.05$; bar = medio) (FIGURA 10E). La diferencia en picos entre la inyección de C6-BHB y solución salina fue más pronunciada cuando los ratones estaban en reposo (y la actividad gamma es la más baja), similar a la KD (FIGURA 10F).

Síntesis de los Resultados de los EJEMPLOS 6-9

La interrupción de la actividad normal de la red y picos epileptiformes asociados de interneuronas inhibitorias disfuncionales son importantes para la patogénesis del deterioro cognitivo en los modelos de ratón con la enfermedad de Alzheimer. Los tratamientos que reducen los picos epileptiformes mejoran la cognición en estos modelos. La dieta cetogénica y ayuno se ha usado para tratar ciertas formas de epilepsia, incluyendo los relacionados mecánicamente con la actividad de la red interrumpida en los modelos de Alzheimer. Por ejemplo, la expresión reducida de la subunidad del canal de sodio SCN1A los inventores encontraron que es un mecanismo clave que conduce a la mortalidad temprana, picos epileptiformes, y deterioro cognitivo en los ratones APPJ20 y la restauración de la expresión

normal mejoró estos déficits (Verret y colaboradores, 2012). Existe un grupo de trastornos genéticos humanos debido a las mutaciones en SCN1A, incluyendo el síndrome de Dravet, que a menudo son refractarios a los medicamentos antiepilépticos convencionales pero pueden responder a una dieta cetogénica (KD) (Korff y colaboradores, J Child Neurol 2007, 22:185). Los ratones mutantes SCN1A también responden a la KD (Dutton y colaboradores, Epilepsia 2011, 52:2050). Se llevaron a cabo estudios para determinar si la KD podría reducir los picos epileptiformes y así mejorar la cognición en un modelo de ratón con la enfermedad de Alzheimer.

La dieta cetogénica, pero no ayunando, redujo consistentemente los picos epileptiformes en el modelo de ratón APPJ20 de Alzheimer. Esta reducción en los picos fue independiente o corriente abajo de la función inhibitoria de interneurona. El efecto en la reducción de picos se mantuvo durante varios meses de tratamiento. El tratamiento a largo plazo dio como resultado un mejoramiento cognitivo en el laberinto de agua y en la habituación al campo abierto y en los ratones APPJ20 machos más gravemente afectados también mejoró la supervivencia. Finalmente, el tratamiento con los compuestos descritos en la presente que se metabolizan al β -hidroxibutirato de cuerpo cetónico redujo inmediatamente los picos epileptiformes a un grado similar que la dieta cetogénica. Los agentes que aumentan los niveles en sangre de β -hidroxibutirato o actúan en objetivos corriente abajo de β -hidroxibutirato se proporcionan en la presente en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer a través del mejoramiento de la función de red y en el mejoramiento de la actividad epileptiforme.

EJEMPLO 10 – Estudio Piloto de Alimentación Usando Alimentos Suplementados con Éster C6 de β -hidroxibutirato

MATERIALES Y MÉTODOS

El monoéster C6 de β -hidroxibutirato se sintetizó como se describió anteriormente y se purificó para la prueba en ratones. El monoéster C6 de β -hidroxibutirato se mezcló en alimentos de control molidos (10% de calorías de proteína), la misma dieta de control usada en los ejemplos anteriores que involucran una dieta cetogénica y de control. El alimento se colocó en un frasco de vidrio dentro de la jaula de animales al inicio del ciclo de alimentación nocturna, 19:00h. Se mezclaron diferentes concentraciones del monoéster C6 de β -hidroxibutirato (p/p) se mezclaron en la dieta de control para determinar que concentración fue suficiente para elevar los niveles de BHB en los ratones. $n = 4$ ratón/condición (2 ratones por jaula). Todos los ratones fueron machos C57BL/6 de 12 meses de edad.

RESULTADOS

La FIGURA 11 representa la ingesta a lo largo del tiempo de alimentos que contienen diferentes concentraciones de ésteres C6 de β -hidroxibutirato. El alimento que contiene 10% y 20% en peso de monoéster C6 de β -hidroxibutirato se observó que es menos apetecible para

los ratones y se consumió a una tasa inferior. Incorporar 5% en peso del monoéster C6 de β -hidroxibutirato no cambio la cantidad de alimento consumido por los ratones durante las primeras 12 horas con relación al control.

La FIGURA 12 representa la pérdida de peso por los ratones con el tiempo mientras se alimentan con una dieta que contiene diferentes cantidades del monoéster C6 de β -hidroxibutirato. La pérdida de peso exhibida por los ratones alimentados con una dieta que contiene 2.5% y 5% en peso de los ésteres C6 de β -hidroxibutirato no se atribuyó al ayuno, ya que los ratones ingirieron una cantidad normal de alimentos durante el transcurso del estudio.

La FIGURA 13 representa los niveles de glucosa en la sangre de los ratones durante el curso del estudio de alimentación. Los ratones que ingirieron la composición alimenticia de control y aquellos que ingirieron alimentos con diferentes cantidades del monoéster C6 de β -hidroxibutirato exhibieron niveles de glucosa en la sangre dentro del intervalo normal de glicemia (min. = 70 mg/dL; max = 180 mg/dL). Los ratones que ingirieron alimentos que tienen 10% y 20% en peso del monoéster C6 de β -hidroxibutirato exhibieron disminución de la glucosa en sangre durante las primeras 12 horas. Las observaciones indicaron que estos ratones consumieron poco alimento que tiene 10% y 20% en peso del monoéster C6 de β -hidroxibutirato durante las primeras 12 horas. Sin pretender estar sujeto a ninguna teoría particular, se cree que este ayuno dio como resultado la disminución de glucosa en la sangre para estas condiciones.

La FIGURA 14 representa la concentración de sangre de β -hidroxibutirato con el tiempo después de alimentar a los ratones con alimento que tiene diferentes cantidades del monoéster C6 de β -hidroxibutirato. Una dieta que contiene 2.5% en peso o 5% en peso del monoéster C6 de β -hidroxibutirato dio como resultado un aumento ligero en el nivel de BHB en la sangre, pero fue suficiente para proporcionar un nivel mayor que el umbral 500 μ M objetivo. Los ratones alimentados con una dieta que incluye 10% o 20% en peso del monoéster C6 de β -hidroxibutirato exhibieron un mayor aumento en la concentración de β -hidroxibutirato. Sin embargo, sin pretender estar sujeto a ninguna teoría particular, se cree que este aumento en el nivel de BHB probablemente no fue el resultado de la mayor concentración del monoéster C6 de β -hidroxibutirato en la dieta, ya que los ratones comieron muy poco alimento. En lugar, este aumento probablemente se explica por el ayuno de los ratones.

EJEMPLO 11 – Estudio Piloto de Alimentación Que usa Alimentos Suplementados con Ésteres de β -hidroxibutirato y Butanodiol

MATERIALES Y MÉTODOS

Se sintetizaron diferentes ésteres de β -hidroxibutirato y butanodiol como se describió anteriormente y se purificaron para la prueba en ratones. Los ésteres de β -hidroxibutirato y butanodiol que se suplementaron en la dieta de los ratones en este estudio fueron como sigue: 1) diésteres C8 de butanodiol (C8x2-BD); 2) monoésteres C8 de β -hidroxibutirato (C8-BHB); 3)

diésteres C6 de β -hidroxibutirato (C6x2-BHB); 4) monoésteres C6 de β -hidroxibutirato (C6-BHB); y 5) diésteres C6 de butanodiol (C6x2-BD). Las composiciones alimenticias suplementadas con 1,3-butanodiol también fueron probadas. Los compuestos se mezclaron a 10% en p/p en comida para ratones normal molida (20% de calorías de proteína) para que coincida con la alimentación estándar de vivero. El alimento se proporciona en un frasco de vidrio dentro de la jaula de animales. $n = 2$ ratones/condición, 18 ratones en total. Todos los ratones fueron ratones de C57BL/6 12 meses de edad. Los ratones se colocaron en jaulas individuales para registrar la ingesta de alimentos con más precisión. El alimento se cambió de nuevo a comida para ratones normal a las 72 hrs (molida y en un frasco de vidrio).

10 **RESULTADOS**

La FIGURA 15 representa la ingesta con el tiempo de alimento que contiene los ésteres de butanodiol y ésteres de β -hidroxibutirato anteriormente enlistados. El control fue una dieta de comida para ratones normal sin suplemento. También se probó alimento suplementado con 1,3-butanodiol, un éster de ácido graso de 6 carbonos enlazado a un grupo alquilo de 2 carbonos (C6) que sirvió como un control al monoéster C6 de β -hidroxibutirato y un éster de ácido graso de 6 carbonos enlazado a un grupo alquilo de 6 carbonos (C6x2) que sirvió como un control al diéster C6 de β -hidroxibutirato.

Dependiendo en el compuesto, los ratones necesitaron de 2 a 4 días para adaptarse al sabor/olor de la comida para ratones suplementada e iniciar a ingerir cantidades normales.

La FIGURA 16 representa la pérdida de peso en los ratones con el tiempo cuando se alimentaron composiciones alimenticias suplementadas con los diferentes ésteres de butanodiol y β -hidroxibutirato. Los resultados muestran una clara distinción entre los compuestos que provocan una pérdida de peso significativa y aquellos que provocan una pérdida de peso similar a la del control. Los ratones alimentados con una dieta suplementada con diésteres C8 de butanodiol perdieron aproximadamente la misma cantidad de peso que aquellos que consumieron la composición alimenticia de control, mientras que los ratones que consumieron diésteres C6 de β -hidroxibutirato, diésteres C6 de butanodiol, monoésteres C8 de β -hidroxibutirato y monoésteres C6 de β -hidroxibutirato exhibieron una pérdida de peso significativa. Sin pretender estar sujeto a ninguna teoría particular., se cree que estos resultados no se explican únicamente por las diferencias en la ingesta de alimentos (por ejemplo, fue normal la ingesta de alimentos de C6x2-BD, pero la pérdida de peso todavía resultó). Sin pretender estar sujeto a ninguna teoría particular, se cree que la pérdida de peso de los ratones de control se puede explicar mediante la ingesta menor de alimentos al inicio del experimento mientras se adaptan a la textura y colocación de los alimentos molidos y mayor pérdida de calor como resultado del uso de jaulas individuales.

La FIGURA 17 representa los niveles de glucosa en la sangre de los ratones durante el curso del estudio de alimentación. Los ratones que consumieron la composición alimenticia

de control y aquellos que consumieron alimento que contiene los diferentes tipos de ésteres de butanodiol y β -hidroxibutirato exhibieron niveles de glucosa en la sangre con el intervalo normal de glicemia (min. = 70 mg/dL; max = 180 mg/dL). Algunas de las hipoglucemias expuestas pueden explicarse mediante el ayuno (C8-BHB) y C6), pero otras (C6-BHB) probablemente son un resultado del compuesto. No se observó sedación.

La FIGURA 18 representa la concentración de sangre de β -hidroxibutirato con el tiempo después de alimentar a los ratones con alimento que contiene los diferentes ésteres de butanodiol y β -hidroxibutirato. La línea punteada horizontal muestra el umbral 500 μ M objetivo. En la interpretación de los resultados, Se debe tener en cuenta el efecto ayuno. Por ejemplo, el alto valor de BHB para C8-BHB probablemente es un resultado del ayuno en lugar de un resultado del compuesto por sí solo. Un patrón de día/noche también se hace evidente después de 48 horas, con alto BHB durante el período de alimentación nocturna, y BHB inferior durante el día. Sin pretender estar sujeto a ninguna teoría particular, se cree que este patrón diurno es consistente con los compuestos ingeridos que se convierten en el cuerpo a BHB durante el período de alimentación.

EJEMPLO 12 – Estudio de Alimentación de Ratones de Alimentos Suplementados con Diésteres C6 de β -hidroxibutirato

MATERIALES Y MÉTODOS

Con base en los resultados de los estudios Piloto anteriores, se seleccionaron los diésteres C6 de β -hidroxibutirato para un estudio más largo con un mayor número de ratones para observar si permanecen cetogénicos incluso después de la ingesta de alimentos normalizada. Los diésteres C6 de β -hidroxibutirato se sintetizaron como se describió anteriormente y se purificaron para la prueba en ratones. Los diésteres C6 de β -hidroxibutirato se mezclaron a 10% en p/p en una dieta de alimento de ratón estándar molido (20% de calorías de proteína), el cual se volvió a formar en peletizados. El alimento re-peletizado se usó para minimizar cualquier efecto variable de un cambio en la textura de la dieta a molido.

El alimento convertido en peletizados fue consumido por los ratones después de haberlo colocado en un frasco de vidrio en la jaula de animales. Se probaron cuatro ratones por dieta, con los ratones enjaulados individualmente. Todos los ratones fueron machos C57BL/6 de 12 meses de edad. Se controló el peso diario y la ingesta calórica y se extrajo sangre para glucosa y niveles de β -hidroxibutirato en la octava noche. Los ratones alimentados con alimento suplementado con los ésteres C6 de β -hidroxibutirato inicialmente comieron menor alimento y perdieron peso. Por la 7ª noche, se estabilizaron los pesos de los ratones y la ingesta calórica de 24 horas fue similar entre la dieta de control y los ratones que consumieron alimentos suplementados con ésteres C6 de β -hidroxibutirato. En la octava noche, ambos grupos de ratones consumieron calorías similares en las cuatro horas entre el inicio del tiempo de alimentación natural a 19:00h y el tiempo en que se extrajo sangre a partir

de las 23:00h.

RESULTADOS

La FIGURA 19 representa una comparación del β -hidroxibutirato en plasma, glucosa en la sangre e ingesta calórica de ratones alimentados con la dieta de control y ratones alimentados con una dieta suplementada con 10% en p/p de diésteres C6 de β -hidroxibutirato. Los ratones alimentados con la dieta suplementada con diésteres C6 de β -hidroxibutirato exhibieron mayores concentraciones plasmáticas de β -hidroxibutirato, incluso como parte de una dieta normal con ingesta calórica normal y alcanzaron el umbral 500 μ M objetivo.

Si bien la presente invención se ha descrito con referencia a las modalidades específicas de la misma, los expertos en la técnica deberían entender que se pueden realizar diversos cambios y que se pueden sustituir los equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se puede realizar muchas modificaciones para adaptar una situación particular, material, composición de la materia, proceso, paso o pasos de proceso, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Todas estas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a la misma.

20

25

30

35