

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 625**

51 Int. Cl.:
G01N 33/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08867898 .2**
96 Fecha de presentación: **18.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2238458**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.10.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA PREDECIR LA SENSIBILIDAD A UNA TERAPIA FARMACÉUTICA PARA LA OBESIDAD.**

30 Prioridad:
19.12.2007 US 14881 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.02.2012

73 Titular/es:
**ELI LILLY & COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:
LEOHR, Jennifer, K.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 625 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para predecir la sensibilidad a una terapia farmacéutica para la obesidad

Múltiples sistemas fisiológicos están involucrados en la regulación del peso corporal y la homeostasis de la energía y estos sistemas están interrelacionados a través de múltiples mecanismos complejos de retroalimentación. Aunque esta complejidad da origen a una multiplicidad de dianas terapéuticas tratables con terapia farmacológica, la interregulación compleja también hace que el desarrollo del tratamiento farmacológico efectivo de la obesidad y el sobrepeso sea difícil y requiera mucho tiempo.

Además, una vez que se descubre un agente farmacológico generalmente efectivo para el tratamiento de la obesidad y/o el sobrepeso, las diferencias genéticas y/o fisiológicas entre los individuos puede dar origen a grandes variaciones en la eficacia dentro de una población de pacientes; es decir, existe una tendencia a que las subpoblaciones de pacientes respondan o no a un agente terapéutico en base a la fisiología del individuo. Como resultado, es difícil predecir antes del transcurso prolongado de la terapia si un individuo dado responderá bien a una terapia farmacológica dada.

Sería valioso tener procedimientos para determinar si un compuesto posiblemente tendrá el efecto fisiológico deseado sobre el peso corporal y/o la homeostasis de la energía antes de ensayar clínicamente en forma prolongada la pérdida de peso terapéutica. También sería valioso tener procedimientos para predeterminedar si un paciente individual responderá favorablemente a los efectos terapéuticos de un agente farmacéutico particular para la pérdida de peso preferiblemente antes de la iniciación de un ciclo terapéutico con ese agente. La presente invención proporciona un biomarcador y procedimientos, sistemas y productos de programas informáticos para utilizar el biomarcador para ensayar la capacidad de un agente farmacéutico para modular el metabolismo de los triglicéridos y/o lipoproteínas en un mamífero, que a su vez es indicativo del posible beneficio fisiológico del agente para el tratamiento de la obesidad y/o el sobrepeso.

En un aspecto de la presente invención, se ha descubierto que pueden utilizarse cambios en la concentración de grandes partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos de la subclase V6 (TRL V6) como biomarcador para la modulación del metabolismo de los triglicéridos y/o lipoproteínas en un mamífero inducida por un agente farmacéutico para la pérdida de peso. Específicamente, un agente farmacéutico apropiado para el tratamiento de la obesidad o el sobrepeso a través de la modulación del metabolismo de los triglicéridos y/o lipoproteínas producirá una reducción en la concentración de TRL V6 en el sujeto mamífero. Como tal, una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para predecir la sensibilidad al tratamiento para la obesidad o el sobrepeso en un ser humano con un agente farmacéutico para la pérdida de peso que comprende determinar en el ser humano si hay una reducción en la respuesta de TRL V6 a una carga de grasa en presencia del agente farmacéutico en comparación con la respuesta de TRL V6 en ausencia del agente farmacéutico. Otras realizaciones incluyen cuando el agente farmacéutico es un compuesto cualquiera o cualquier combinación de dos o más compuestos independientemente seleccionados del grupo que consiste en un agonista del receptor 5-HT_{2C}, un antagonista (CB-1) del receptor cannabinoide-1, un inhibidor de la fosfolípido diesterasa-10 (PDE-10), un antagonista de orexina-1, un inhibidor de la recaptación triple de serotonina-noradrenalina-dopamina (SNDRI), un inhibidor de lipasas y/o un inhibidor del receptor de absorción de lípidos.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para determinar si un paciente individual posiblemente responderá favorablemente a un dado agente farmacéutico para la pérdida de peso, es decir, un procedimiento para predecir si un paciente individual que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso responderá o no al tratamiento con un dado agente farmacéutico para la pérdida de peso, determinando si el agente produce una reducción en la respuesta de TRL V6 del paciente. En diversas realizaciones de este aspecto de la presente invención, el agente farmacéutico para la pérdida de peso es un compuesto cualquiera o cualquier combinación de dos o más compuestos independientemente seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor 5-HT_{2C}, un antagonista (CB-1) del receptor cannabinoide-1, un inhibidor de la fosfolípido diesterasa-10 (PDE-10), un antagonista de orexina-1, un inhibidor de la recaptación triple de serotonina-noradrenalina-dopamina (SNDRI), un inhibidor de lipasas y/o un inhibidor del receptor de absorción de lípidos.

En otra realización de este aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para determinar la idoneidad de un agente farmacéutico para la pérdida de peso para tratar a un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso que comprende administrar al paciente una dosis del agente farmacéutico para la pérdida de peso en conjunción con la administración de una carga de grasa al paciente, y después determinar si hay una reducción en la respuesta de TRL V6 a la carga de grasa en comparación con la respuesta de TRL V6 del paciente a la carga de grasa en ausencia del agente farmacéutico, donde una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso es apropiado para tratar al paciente y la falta de una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso no es apropiado para tratar al paciente.

En otra realización de este aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para determinar la idoneidad de un agente farmacéutico para la pérdida de peso para tratar a un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso, que comprende las etapas de:

- 1) administrar al paciente una primera carga de grasa;
- 2) medir la respuesta de TRL V6 del paciente a la primera carga de grasa;
- 3) administrar al paciente una dosis del agente farmacéutico para la pérdida de peso en conjunción con la administración al paciente de una segunda carga de grasa;
- 5 4) medir la respuesta de TRL V6 del paciente a la segunda carga de grasa;
- 5) determinar si hay una reducción en la respuesta de TRL V6 a la segunda carga de grasa en comparación con la respuesta de TRL V6 a la primera carga de grasa;
- 6) determinar la idoneidad del agente farmacéutico para la pérdida de peso en base a la reducción comparativa en la respuesta de TRL V6;
- 10 donde una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso es apropiado para tratar al paciente y la falta de una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso no es apropiado para tratar al paciente.

En otra realización más de este aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para determinar la idoneidad de un agente farmacéutico para la pérdida de peso para tratar a un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso, que comprende las etapas de:

- 1) administrar al paciente una dosis del agente farmacéutico para la pérdida de peso en conjunción con la administración al paciente de una carga de grasa;
- 2) medir la respuesta de TRL V6 del paciente a la carga de grasa;
- 3) comparar la respuesta de TRL V6 del paciente a la carga de grasa con una respuesta estándar de TRL V6 a la carga de grasa en ausencia del agente farmacéutico para la pérdida de peso;
- 20 4) determinar la idoneidad del agente farmacéutico para la pérdida de peso en base a la etapa de comparación; donde una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 del paciente en comparación con la respuesta estándar de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso es apropiado para tratar al paciente y la falta de una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 del paciente en comparación con la respuesta estándar de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso no es apropiado para tratar al paciente.
- 25

En otra realización, se proporciona un procedimiento para predecir si un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso responderá al tratamiento con un dado agente farmacéutico para la pérdida de peso, que comprende las etapas de:

- 1) administrar al paciente una primera carga de grasa;
- 30 2) medir la respuesta de TRL V6 del paciente a la primera carga de grasa;
- 3) administrar al paciente una dosis del agente farmacéutico en conjunción con la administración al paciente de una segunda carga de grasa;
- 4) medir la respuesta de TRL V6 del paciente a la segunda carga de grasa;
- 5) determinar si hay una reducción en la respuesta de TRL V6 del paciente a la segunda carga de grasa en comparación con la respuesta de TRL V6 del paciente a la primera carga de grasa; y
- 35 6) predecir si el paciente responderá en base a la etapa de determinación, donde una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 predice que el paciente posiblemente responderá.

En otra realización, se proporciona un procedimiento para predecir si un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso responderá al tratamiento con un dado agente farmacéutico para la pérdida de peso, que comprende las etapas de:

- 1) administrar al paciente una dosis del agente farmacéutico para la pérdida de peso en conjunción con la administración al paciente de una carga de grasa;
- 2) medir la respuesta de TRL V6 del paciente a la carga de grasa;
- 3) comparar la respuesta de V6 del paciente a la carga de grasa con una respuesta estándar de V6 a la carga de grasa en ausencia del agente farmacéutico para la pérdida de peso; y
- 45 4) predecir si el paciente responderá al tratamiento con el agente farmacéutico para la pérdida de peso en base a la etapa de comparación;

donde una reducción significativa en la respuesta de V6 del paciente en comparación con la respuesta estándar de V6 predice que el paciente posiblemente responderá.

5 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para determinar la capacidad de un agente farmacéutico de afectar el metabolismo de los triglicéridos y/o lipoproteínas en un mamífero que comprende medir la reducción de la concentración de TRF V6 en el mamífero en respuesta a una carga de grasa y/o una dieta elevada en grasas en comparación con una respuesta relacionada con un placebo.

10 Otro aspecto de la invención está dirigido a procedimientos para evaluar la posibilidad de un paciente de responder favorablemente a un agente farmacéutico para la pérdida de peso. Los procedimientos incluyen: (a) medir un nivel de TRL V6 en al menos dos muestras in vitro del paciente, al menos una toma en conjunción con la administración del agente farmacéutico para la pérdida de peso al paciente; (b) identificar electrónicamente si hay una reducción en el nivel de TRL V6 asociado al agente para la pérdida de peso; y (c) evaluar la posibilidad de un paciente de responder favorablemente al agente farmacéutico para la pérdida de peso en base a la etapa de identificación.

Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 es un gráfico de señales de RMN del grupo metilo de lípidos para subfracciones ilustrativas (subclases) de partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

La Figura 2 es una ilustración esquemática del sistema RMN de conformidad con realizaciones de la presente invención.

La Figura 3 es un diagrama esquemático de un sistema de procesamiento de datos ilustrativo de conformidad con realizaciones de la presente invención.

20 La Figura 4 es un diagrama esquemático de un sistema de procesamiento de datos ilustrativo de conformidad con realizaciones de la presente invención.

La Figura 5 es un diagrama esquemático de un informe de prueba de un paciente ilustrativo de una evaluación de TRL V6 de conformidad con realizaciones de la presente invención.

25 La presente invención ahora se describirá más completamente de aquí en adelante, en la que se muestran realizaciones de la invención. La presente invención puede, sin embargo, realizarse de diferentes formas y no debe interpretarse como restrictiva de las realizaciones expuestas en la presente memoria. En cambio, estas realizaciones se proporcionan de manera tal que la divulgación será minuciosa y completa, y transmitirá completamente el alcance de la invención a aquellos expertos en la técnica. En los dibujos, los números similares se refieren a elementos similares de principio a fin, y el espesor, tamaño y dimensiones de algunos componentes, líneas o elementos pueden exagerarse a los fines de mejorar la claridad. El orden de las operaciones y/o etapas ilustradas en las figuras o mencionadas en las reivindicaciones no tienen como objeto ser restrictivos al orden presentado a menos que se establezca lo contrario. Las líneas puntuadas en las figuras, cuando se utilizan, indican que el elemento, operación o etapa así indicados es opcional a menos que se establezca específicamente lo contrario.

35 Tal como será apreciado por una persona con experiencia en la técnica, algunas realizaciones de la presente invención pueden realizarse como un equipo, un procedimiento, un producto de programa informático y/o un sistema de procesamiento de datos o señales. Consecuentemente, ciertas realizaciones de procedimientos no requieren restricciones de software, mientras que otras realizaciones pueden adoptar la forma de una realización completamente referida al software, o una realización que combina el aspecto de software y hardware. Además, ciertas realizaciones de la presente invención pueden adoptar la forma de un producto de programa informático en un medio de almacenamiento utilizable con un ordenador que tiene medios de códigos de programa utilizables realizados en el medio. Puede utilizarse cualquier medio legible por un ordenador, incluyendo discos duros, CD-ROMs con un ordenador, dispositivos de almacenamiento óptico o dispositivos de almacenamiento magnético.

45 El medio legible por ordenador o utilizable por ordenador puede ser, pero sin limitación, un sistema electrónico, magnético, óptico, magnético superconductor, infrarrojo, o sistema semiconductor, equipo, dispositivo o medio de propagación. Los ejemplos más específicos (una lista no exhaustiva) del medio legible por ordenador incluirían los siguientes: una conexión eléctrica que tiene uno o más cables, disquete de ordenador portátil, una memoria de acceso aleatorio (RAM), una memoria de solo lectura (ROM), una memoria de solo lectura programable borrrable (EPROM o memoria Flash), una fibra óptica y una memoria de solo lectura de disco compacto portátil (CD-ROM). Obsérvese que el medio utilizable por ordenador o medio legible por ordenador aún podría ser papel u otro medio apropiado, con el que se imprime el programa, ya que el programa puede ser capturado electrónicamente a través de, por ejemplo, barrido óptico del papel u otro medio, después es compilado, interpretado o de otra manera procesado en una forma apropiada si es necesario, y después se almacena en una memoria de ordenador.

50 El código de programa informático para llevar a cabo las operaciones de la presente invención puede escribirse en un lenguaje de programación orientado al objeto tal como Java7, Smalltalk, Python, Labview, C++ o VisualBasic. Sin embargo, el código de programa informático para llevar a cabo las operaciones de la presente invención también puede escribirse en lenguajes de programación de procedimiento convencional, tales como lenguaje de

5 programación "C" o incluso un lenguaje de ensamblaje. El código de programa puede ejecutarse completamente en el ordenador del usuario, parcialmente en el ordenador del usuario, como un paquete de software independiente, parcialmente en el ordenador del usuario y parcialmente en un ordenador remoto o completamente en el ordenador remoto. En el último escenario, el ordenador remoto puede conectarse al ordenador del usuario a través de una red de área local (LAN) o una red de área amplia (WAN), o la conexión puede realizarse a un ordenador externo (por ejemplo, a través de Internet utilizando un Proveedor de Servicio de Internet).

10 Según se utiliza en la presente memoria, las formas singulares "un", "una" y "el" tienen como objeto incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además se entenderá que los términos "comprende" y/o "que comprende," cuando se utilizan en esta memoria, especifican la presencia de elementos establecidos, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más elementos, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes, y/o grupos de los mismos. Según se utiliza en la presente memoria, el término "y/o" incluye cualquiera y toda combinación de uno o más ítems enumerados asociados.

15 A menos que se defina lo contrario, todos los términos (incluyendo términos técnicos y científicos) utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que lo comúnmente entendido por una persona con experiencia en la técnica a la que esta invención pertenece. Además se entenderá que los términos, tales como los definidos en diccionarios comúnmente utilizados, deben interpretarse como que tienen un significado que es consistente con su significado en el contexto de la técnica relevante y esta solicitud, y no deben interpretarse en un sentido idealizado o sumamente formal a menos que así se defina expresamente en la presente memoria.

20 Para los fines de la presente solicitud, los siguientes términos tendrán los siguientes significados a menos que se establezca específicamente lo contrario:

25 El término "IMC" significa índice de masa corporal, que es el peso de un individuo dividido por su altura al cuadrado (kg/m^2). El término "estado de ayuno" significa el estado fisiológico de un individuo después de un período mayor que aproximadamente 6 horas sin alimento o bebidas que contengan calorías. En este estado, el vaciamiento gástrico del individuo se ha depurado y los triglicéridos están en un nivel basal.

30 El término "sobrepeso" significa el estado de ser significativamente más pesado que un peso óptimo para un individuo dado. Las definiciones pueden variar ampliamente, pero para los fines generales, un paciente que tiene un IMC de entre aproximadamente 25 y aproximadamente $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ será considerado excedido en peso (Donato, PiSunyer et al. 1998). La invención no es afectada por la definición exacta de sobrepeso según lo establecido por la norma de IMC actual y todas las definiciones citadas deben considerarse como equivalentes.

35 El término "obesidad" significa el estado de estar severamente excedido en peso o de tener severo peso excesivo. Las definiciones pueden variar ampliamente, pero para los fines generales, un paciente que tiene un $\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$ será considerado obeso (Donato, PiSunyer et al. 1998). La invención no es afectada por la definición exacta de obesidad según lo establecido por la norma de IMC actual y todas las definiciones citadas deben considerarse como equivalentes.

El término "carga de grasa" significa una dosis de lípido suficiente para inducir hiperlipidemia en un sujeto de ensayo y puede adoptar la forma de una carga de grasa oral, una infusión intravenosa que contiene grasa, un alimento elevado en grasas, una comida, una bebida elevada en grasas, o similares. También se contempla que un agente farmacéutico puede desarrollarse y utilizarse para administrar la carga de grasa o una carga de grasa simulada.

40 El término "TRL V6" se refiere a partículas o subfracciones de TRL (lipoproteína rica en triglicéridos) que tienen un diámetro entre aproximadamente 90 nm hasta tanto como aproximadamente 170 nm, más típicamente que tienen diámetros entre aproximadamente 100-140 nm. El término "TRL V6" también puede definirse con respecto a los desplazamientos químicos de la señal de RMN del grupo metilo de los lípidos (ppm) correspondientes a los diámetros estimados según se proporciona en la Tabla 1 más abajo.

45 El término "TRL V5" se refiere a grandes partículas de TRL que tienen un diámetro de entre aproximadamente 60 nm y aproximadamente 80 nm (Véase la Tabla 1 más abajo para los desplazamientos químicos de RMN asociados).

50 El término "quilomícron" se refiere a partículas de TRL muy grandes que tienen diámetros que son mayores que TRL V6. Como dichos quilomícrones se refieren a las partículas o subfracciones de TRL que tienen un diámetro entre aproximadamente 170 nm y aproximadamente 260 nm (véase la Tabla 1 más abajo para sus desplazamientos químicos de RMN asociados). Es importante observar que no hay una clara demarcación entre TRL V5 y TRL V6 ni entre TRL V6 y los quilomícrones, de manera tal que hay una distribución de tamaños de partículas para cada subgrupo que se superpone en el intervalo entre aproximadamente 80-90 nm para TRL V5-6 y entre aproximadamente 140-170 nm para los TRL V6 & quilomícrones.

55 El término "respuesta de TRL V6" significa el incremento en la concentración de triglicéridos TRL V6 y/o el número de partículas en un paciente o mamífero de ensayo, típicamente en respuesta a la administración de una carga de grasa o una dieta elevada en grasas. Debe entenderse que en algunas circunstancias, puede ser ventajoso medir "V TRL", que para los fines de la presente solicitud significa un subgrupo de TRL muy grande que contiene tanto los

- subtipos de partículas TRL V6 como TRL V5, como un sustituto para medir concentraciones de TRL V6 solas, en que en algunas circunstancias, la concentración de TRL V5 no muestra una respuesta sustancial a las cargas de grasa, de manera tal que una respuesta de "V TRL" puede rastrear la respuesta del mismo TRL V6 en circunstancias particulares. Esto, sin embargo, no es válido para medir la concentración total de TRL o triglicéridos (o la cantidad de partículas) del grupo como una totalidad (como por ejemplo VLDL total). Debe observarse que la medición de los diversos TRL's puede informarse o bien como concentración, queriendo significar finalmente la concentración de triglicéridos del TRL designado en la muestra, o como la cantidad de partículas, queriendo significar finalmente la concentración de partículas de TRL en la muestra. Ambos dan el mismo resultado con respecto a la respuesta de TRL V6 o reducción en la misma.
- 5 El término "respuesta de VLDL" significa el incremento en tamaño de partículas de las subclases de TRL V1-6 como grupo, en un paciente o mamífero de ensayo en respuesta a la administración de una carga de grasa o dieta elevada en grasas, incremento que es el efecto causado por el incremento de la concentración de TRL V6 (o cantidad de partículas) sobre la distribución de tamaño de los tamaños de partículas de VLDL como una clase (es decir el cambio en el tamaño medio de las subpoblaciones de TRL, V1 - V6).
- 10 Una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 significa una reducción estadísticamente significativa en la concentración de TRL V6 medida (o cantidad de partículas o tamaño de partículas de VLDL). Una reducción se definiría como un cambio en la respuesta de TRL V6 que cae por debajo de al menos el intervalo de confianza del percentil 80 del límite inferior de distribución de las excursiones inter-ocasión medidas en una población de pacientes en ausencia de un compuesto de ensayo o agente farmacéutico para la pérdida de peso. Para cualquier protocolo de ensayo dado, el intervalo de confianza real seleccionado para determinar una respuesta positiva a un compuesto de ensayo o agente farmacéutico para la pérdida de peso dependerá del valor predictivo deseado del protocolo del ensayo. Como por ejemplo, un protocolo de ensayo que desea proporcionar menos reducciones falsas positivas en la respuesta de TRL V6 seleccionará un intervalo de confianza de mayor percentil, digamos por ejemplo, el percentil 90 o, por ejemplo, el percentil 95. Para los protocolos de ensayo que desean menos falsos negativos, serían apropiados intervalos de confianza inferiores, como por ejemplo el percentil 80.
- 15 La expresión "agente farmacéutico para la pérdida de peso" significa un compuesto farmacéutico (término que incluye péptidos, anticuerpos y similares), formulación o composición, utilizado o que debe utilizarse para el tratamiento de la obesidad o el sobrepeso, ya que el beneficio terapéutico buscado es la inducción de la pérdida de peso en el paciente y/o el mantenimiento del peso después de una reducción de peso. Se entiende que un agente farmacéutico para la pérdida de peso según se utiliza en la presente memoria puede comprender uno o una combinación de ingredientes activos que pueden tomarse como medicamento combinado único o como una combinación de medicamentos. Similarmente, el término "pérdida de peso" se refiere a la pérdida de peso real y/o el mantenimiento del peso dentro de un intervalo deseado, típicamente después de una reducción en el peso.
- 20 El término "biomuestra" incluye sangre completa, plasma, suero, orina, líquido cerebroespinal (CSF), muestras linfáticas, muestras de heces, tejidos, y/o fluidos corporales en forma bruta y/o en preparaciones. Sin embargo, las biomuestras de sangre completa o plasma pueden ser particularmente apropiadas para las realizaciones de la presente invención. Las biomuestras pueden provenir de cualquier sujeto diana. Los sujetos, de conformidad con la presente invención, pueden ser cualquier sujeto mamífero (por ejemplo, seres humanos, caninos, felinos, bovinos, caprinos, ovinos, equinos, roedores (ratones, ratas, hámsters, cobayos u otros), porcinos, primates, monos y/o lagomorfos). Los animales pueden ser animales de laboratorio o animales de no laboratorio, ya sea de origen natural, manipulados o modificados genéticamente, y/o si son modificados en el laboratorio, variaciones de animales tratados con fármacos, estilo de vida y/o dieta alterada.
- 25 El término "automático" significa que sustancialmente toda o todas las operaciones así descritas pueden llevarse a cabo sin requerir el ingreso manual activo de un operador humano, y típicamente significa que la/las operación/es pueden ser dirigidas o ser llevadas a cabo en forma programática.
- 30 El término "electrónico" significa que el sistema, operación o dispositivo puede comunicarse utilizando cualquier medio electrónico apropiado y típicamente se emplea controlando en forma programática la comunicación entre un sistema de control que puede ser remoto y uno o más analizadores de RMN utilizando una red informática.
- 35 Las lipoproteínas incluyen una amplia variedad de partículas halladas en plasma, suero, sangre completa y linfa, que comprende diversos tipos y cantidades de triglicéridos, colesterol, fosfolípidos, esfingolípidos y proteínas. Estas diversas partículas permiten la solubilización de moléculas de lípidos hidrofóbicas en sangre y proporcionan una variedad de funciones relacionadas con la lipólisis, lipogénesis y traslado de lípidos entre el intestino, hígado, tejido muscular y tejido adiposo. En sangre y/o plasma, las lipoproteínas se han clasificado de muchas formas, en general en base a propiedades físicas tales como la densidad o la movilidad electroforética. La clasificación en base al tamaño de partículas determinado por resonancia magnética nuclear distingue al menos 16 subtipos de partículas de lipoproteína rica en triglicéridos, incluyendo 5 subtipos de lipoproteínas de alta densidad, 4 subtipos de lipoproteínas de baja densidad y 6 subtipos de lipoproteínas de densidad muy baja, denominados TRL V1 a V6, y quilomicrones. De estos subtipos de lipoproteínas, y en oposición a otros subtipos, la presente invención ha determinado que el subtipo de partículas de TRL más grandes, TRL V6, puede utilizarse como biomarcador del metabolismo de los
- 40 45 50 55 60

del consumo de una comida que contiene grasas y después regresan a los niveles basales en algún punto posterior a la comida a medida que el sujeto de ensayo alcanza un estado de ayuno.

A fin de correlacionar las caracterizaciones de RMN de las partículas de TRL con los diámetros estimados, la **Tabla 1** siguiente define el desplazamiento químico para el intervalo de TRL V6 así como para TRL V5 y quilomicrones.

5 **TABLA 1:** Características de las subclases de lipoproteínas ricas en triglicéridos medidas mediante Análisis LipoProfile® de RMN

Subclase	Componentes de la subclase TRL	Desplazamiento químico de RMN (ppm)	Diámetro estimado (nm)
Quilomicrones	C-260	0,8477	260
Quilomicrones	C-250	0,8470	250
Quilomicrones	C-240	0,8464	240
Quilomicrones	C-225	0,8457	225
Quilomicrones	C-200	0,8443	200
Quilomicrones	C-190	0,8440	190
Quilomicrones	C-185	0,8436	185
Quilomicrones	C-180	0,8429	180
Quilomicrones	C-175	0,8422	175
Quilomicrones	C-170	0,8416	170
TRL V6	V6-140	0,8402	140
TRL V6	V6-120	0,8388	120
TRL V6	V6-100	0,8374	100
TRL V5	V5-80	0,8361	80
TRL V5	V5-70	0,8347	70
TRL V5	V5-60	0,8333	60

10 La **Tabla 1** ilustra los desplazamientos químicos de RMN protónica de las subclases (subfracciones) de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) aisladas que fueron medidas respecto a la señal de referencia interna de Ca EDTA (2,519 ppm). La **Figura 1** ilustra señales características de RMN de las subclases ilustrativas de TRL. Las mediciones de RMN se efectuaron en un espectrómetro de 400 MHz a 47 grados C. Las subclases de TRL identificadas como quilomicrones se aislaron de las muestras plasmáticas postprandiales obtenidas de los sujetos humanos después de la ingesta de una comida que contenía grasas. Las subclases de TRL identificadas como TRL V6 o TRL V5 se obtuvieron de muestras plasmáticas en ayunas obtenidas de sujetos humanos hipertriglicéridémicos. Las subclases de TRL se aislaron inicialmente mediante ultracentrifugación secuencial (densidad <0,94 g/ml para quilomicrones y <1,006 g/ml para TRL V5- V6) y además se purificaron mediante cromatografía de filtración en gel utilizando perlas de agarosa al 1% o 2% (Bio- Rad, Hercules, CA) en un tampón que contenía KCl 120 mM, EDTA 5 mM, CaCl₂ 1 mM, Na₂HPO₄ 50 mM y 0,2 g/l de NaN₃, pH 7,4. Las estimaciones de los diámetros de las lipoproteínas se obtuvieron de las mediciones de microscopía electrónica en las subclases aisladas de TRL.

20 De este modo, si bien se ha definido TRL V6 mediante el diámetro en este documento, los desplazamientos químicos de RMN en la **Tabla 1** representan los equivalentes a los intervalos de diámetro definidos. De este modo, utilizando la evaluación por RMN, TRL V6 también puede definirse como que tiene desplazamientos químicos entre aproximadamente 0,8374 y aproximadamente 0,8402 y las subfracciones de TRL circundantes (por ejemplo, TRL V5 y quilomicrones) tienen los desplazamientos químicos también observados en la **Tabla 1**. Consiguientemente, la definición de "TRL V6" también se refiere a cualquier subfracción de TRL que tenga los desplazamientos químicos de RMN observados más arriba (+/- intervalos de medición razonables) al medirse según se describe aun si el ensayo real de interés emplea una metodología de evaluación distinta de RMN o define el parámetro con respecto a la densidad o de otra manera distinta del diámetro.

30 Por ejemplo, una técnica conocida para medir partículas TRL muy grandes es la ultracentrifugación por flotación que emplea una separación en base a la densidad. Redgrave et al. han caracterizado partículas por su índice de flotación (S_f , unidades de Svedberg) con respecto a sus diámetros estimados: $S_f >400$ incluye partículas >75 nm; S_f

175-400 incluye partículas entre 50-75 nm; S_f 100-175 incluye partículas entre 37-50 nm; y S_f 20-100 incluye partículas entre 20-37 nm. Véase, Redgrave et al., Changes in plasma in very low density and low density lipoprotein content, composition, and size after a fatty meal in normo- and hypertriglyceridemic man, Journal of Lipid Research, Vol. 20, páginas 217-229 (1979). Véase también, Karpe et al., Differences in Postprandial Concentrations of Very-Low-Density Lipoprotein and Chylomicron Remnants Between Normotriglyceridemic and Hypertriglyceridemic Men With and Without Coronary Heart Disease, Metabolism, Vol. 48, No. 3 marzo de 1999, páginas 301-307. De este modo, aun si no se caracteriza en base al tamaño por el mismo procedimiento de ensayo, si las partículas separadas por densidad tienen aproximadamente los desplazamientos químicos observados más arriba, las partículas de TRL son partículas de TRL V6.

Además, la presente invención ha determinado que el nivel de triglicéridos post-prandial se correlaciona con la elevación de la concentración de TRL V6. Estos niveles de triglicéridos pueden atribuirse al triglicérido intra-luminal que está siendo hidrolizado, ácidos grasos que están siendo absorbidos desde el intestino y después re-esterificados como triglicérido y transportados a la circulación linfática o portal como quilomicrones, o al VLDL segregado por el hígado. En un estado de equilibrio de energía positivo como, por ejemplo, después de la ingesta excesiva de alimentos, los triglicéridos son transportados como un componente de VLDL al tejido adiposo para el almacenamiento, en oposición a o además de otros tejidos, tales como músculo, para el uso como fuente de energía a través de la oxidación de los ácidos grasos. De este modo una reducción en los niveles de triglicéridos post-prandiales indicaría un incremento en la oxidación de ácidos grasos y/o una reducción en la absorción de grasa y, en cualquier caso, se correlaciona con una reducción en el almacenamiento de los lípidos. En algunas realizaciones, la presente invención demuestra que específicamente una reducción en la concentración de TRL V6 se correlaciona con esta reducción en el almacenamiento de los lípidos, de manera tal que la determinación de los cambios en las concentraciones de TRL V6 debido al tratamiento con un compuesto de investigación o con un agente farmacéutico para la pérdida de peso puede utilizarse como un biomarcador para los efectos en el metabolismo de los triglicéridos y/o lipoproteínas, particularmente como un marcador para una reducción en el almacenamiento de los lípidos, incluyendo la predicción de si un paciente individual dado responderá o no a un compuesto o agente farmacéutico dado para la pérdida de peso.

Se entenderá que la elevación de la concentración de TRL V6 (o cantidad de partículas) en algunos casos también puede rastrearse por el incremento en el tamaño medio de las partículas de VLDL (tamaño medio o promedio para todas las partículas de lipoproteínas en el grupo de partículas de lipoproteínas VLDL, TRL V1-V6) o aún sólo TRL grandes = TRL V5 + TRL V6). Esto se debe a que el componente dominante que muestra una concentración cambiante en la respuesta a una carga de grasa en este grupo es el componente TRL V6 según se describe más arriba. Dicha señal será diluida por la señal de los otros subtipos, pero puede ser posible discernir una respuesta de VLDL (cambio en el tamaño promedio) y de ese modo una reducción en una respuesta de VLDL como un sustituto para medir la respuesta de TRL V6 directamente. Se observa que la concentración global de VLDL V1-V5 como grupo no cambia en forma apreciable y la respuesta de TRL V6 en general no es detectable a partir de la medición de las concentraciones de VLDL (diferente del tamaño medio) como una clase.

La Tabla 2 muestra el análisis estadístico de la reducción inducida por sibutramina en el área bajo la curva (AUC) de la carga de lípidos en comparación con el placebo para las subclases de lipoproteínas ricas en triglicéridos medidas por RMN. Estos datos ilustran que la Sibutramina redujo la respuesta de TRL V6, pero no la respuesta de TRL V5 o quilomicrones (obsérvese que solamente TRL V6 tiene un cambio estadísticamente significativo cuando se miden como subgrupos individuales), indicando de ese modo que TRL V6 es el biomarcador. Los datos también demuestran que en algunas circunstancias la reducción en la respuesta de TRL V6 puede detectarse aun cuando la medición incluye la señal de otros subtipos, pero no con todas las combinaciones de subtipos. En este estudio particular, TRL V6 + quilomicrones mostraron un cambio significativo, pero TRL V6 + TRL V5 y TRL V6 + TRL V5 + quilomicrones no produjeron un cambio significativo. Obsérvese que cuando la respuesta de TRL V6 puede igualarse con la respuesta de una combinación de subtipos, se debe a que la magnitud del cambio en la señal, que se debe al cambio de la señal de TRL V6, es suficientemente grande en comparación con la señal lineal base, siendo una diferencia significativa (es decir la señal de TRL V6 en la señal lineal base domina la señal combinada de manera que se detecta en forma confiable un cambio en TRL V6).

TABLA 2: Análisis de la reducción inducida por sibutramina en el AUC (puntos de tiempo 5-11 horas) de la carga de lípidos en comparación con el placebo para subclases de lipoproteínas ricas en triglicéridos grandes medidas por RMN y analizadas por el ensayo de lipoproteínas RMN LipoProfile® III (LipoScience, Inc., Raleigh, NC).

Analito(s)	Tratamiento	Media Geométrica de LS	Sibutramina/Placebo		Valor P
			Relación	90% C,I	
Qui	Sibutramina	81,11	0,98	(0,90, 1,07)	0,721
	Placebo	82,63			
TRL V5	Sibutramina	222,34	1,10	(0,88, 1,38)	0,474
	Placebo	201,96			
TRL V6	Sibutramina	119,35	0,73	(0,63, 0,84)	0,001

	Placebo	163,80			
TRL V6 + Chy	Sibutramina	205,0	0,81	(0,73, 0,91)	0,004
	Placebo	252,80			
(Cont.)					
TRL V6 + TRL V5	Sibutramina	364,08	0,88	(0,77, 1,00)	0,091
	Placebo	414,39			
TRL V6 + V5 + Qui	Sibutramina	458,04	0,89	(0,80, 1,00)	0,110
	Placebo	512,27			
Valores P < 0,05 son estadísticamente significativos; valores P > 0,05 no son estadísticamente significativos.					

5 En ratas, se mide fácilmente una reducción significativa en la concentración de TRL V6 debido a los niveles basales típicamente altos (que son fácilmente medibles). De este modo los estudios sobre compuestos de investigación o agentes farmacéuticos para la pérdida de peso pueden realizarse en ratas en forma sencilla. En seres humanos, sin embargo, los niveles basales son relativamente bajos y tienden a estar más cerca o por debajo de los límites de detección por los procedimientos analíticos actuales, tales como espectroscopia de RMN, sobre muestras plasmáticas.

10 En los estudios de ratas que utilizan ratas obesas inducidas por dieta alimentadas con dietas elevadas en grasas, las concentraciones de TRL V6 son constitutivamente elevadas y la reducción de la concentración de TRL V6 inducida por la administración de un agente farmacéutico es indicativa de la capacidad del agente farmacéutico de modular el metabolismo de los triglicéridos y/o lipoproteínas de manera tal que el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo sea reducido. En seres humanos, la concentración de TRL V6 es comúnmente demasiado baja para la cuantificación confiable. Sin embargo, las realizaciones de la presente invención han descubierto que pueden inducirse concentraciones confiablemente medibles de TRL V6 mediante la administración de una carga de grasa en un corto período de tiempo, particularmente después de que el paciente individual ha alcanzado un estado de ayuno. Además, estas concentraciones elevadas regresan a los niveles basales a medida que el paciente humano nuevamente alcanza un estado de ayuno. Además, ahora se ha demostrado que la administración de ciertos agentes farmacéuticos para la pérdida de peso reduce la magnitud de la respuesta de TRL V6 a una carga de grasa.

20 Ciertas realizaciones de la presente invención son apropiadas para ensayar el agente farmacéutico para la pérdida de peso de investigación reconociendo uno o más dianas terapéuticas, modulando cada una de dichas dianas directamente o indirectamente la/las vías metabólicas de los triglicéridos y/o lipoproteínas. Ejemplos de dianas terapéuticas cuya modulación puede ensayarse utilizando los procedimientos de la presente invención son el receptor 5-HT_{2C} (se están desarrollando agonistas para tratar la obesidad/sobrepeso), el receptor CB-1 (antagonistas), SNDRI (inhibidores), PDE-10 (inhibidores) y receptores de orexina-1 (antagonistas). Los productos farmacéuticos dirigidos a los receptores 5-HT_{2C}, los receptores CB-1 y/o la inhibición de PDE-10, son particularmente apropiados para los procedimientos de ensayo de la presente invención. Otras dianas terapéuticas puede descubrirse fácilmente sin experimentación indebida mediante moduladores de ensayo de una diana utilizando los procedimientos de la presente invención y determinando si se observa una reducción en la respuesta de TRL V6.

30 Para los estudios en seres humanos, incluyendo estudios de investigación sobre agentes terapéuticos de ensayo y para ensayar la sensibilidad/no sensibilidad de un individuo a un agente terapéutico dado, un paciente humano típicamente se somete a prueba después de caminar y antes de consumir cualquier cosa, como por ejemplo después del ayuno o durante aproximadamente 5 - 10 horas, preferiblemente entre aproximadamente 6 a 9 horas, como por ejemplo aproximadamente 8 horas. Los pacientes pueden beber agua en cualquier momento antes o durante el período de ensayo. Puede realizarse un período de preensayo para facilitar la consistencia en cuanto a contenido de comida y tiempo previo a cada sesión de ensayo. Después se toma una muestra de sangre para proporcionar una medición de nivel basal de la concentración de TRL V6 o cantidad de partículas para ese paciente cuando el paciente está en un estado de ayuno.

40 Después puede administrarse al paciente una carga de grasa apropiada durante el transcurso de un período de tiempo relativamente corto, como por ejemplo, en aproximadamente ≤ 40 minutos, preferiblemente en ≤ 20 minutos. Dependiendo del estudio realizado o las condiciones de ensayo de rutina preferibles deseadas, después se toman una o más muestras de sangre para determinar la elevación en la concentración de TRL V6 en respuesta a la carga de grasa. Típicamente, una extracción de sangre será suficiente para el ensayo de rutina utilizando un agente farmacéutico para la pérdida de peso establecido, como por ejemplo para predeterminar la posible respuesta de un paciente individual al agente en la terapia. Para otros usos, puede preferirse tomar múltiples extracciones de sangre para obtener una curva de respuesta completa de TRL V6. La respuesta humana de TRL V6 a una carga de grasa

(es decir la elevación de la concentración de TRL V6) típicamente comienza aproximadamente 2 horas posteriores a la administración de la carga de grasa, con un pico entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 6 horas posteriores a la administración de la carga de grasa, y regresando a las concentraciones basales entre aproximadamente 9 horas y aproximadamente 12 horas posteriores a la administración de la carga de grasa. Obsérvese que puede haber un desplazamiento en el transcurso del tiempo hasta la aparición tardía/regreso tardío a los niveles basales cuando se administran concentraciones muy elevadas en grasa. Dicho desplazamiento típicamente observa una aparición en aproximadamente 4-6 horas., con un pico en aproximadamente 10 horas, y regresando a los niveles basales entre aproximadamente 12 - 15 horas. Una respuesta humana típica de TRL V6 a una carga de grasa es una elevación en la concentración plasmática de un nivel basal de aproximadamente 0 mg/dl a aproximadamente 35 mg/dl en un estado de ayuno hasta entre aproximadamente 80 y aproximadamente 250 mg/dl.

Después el paciente humano se somete nuevamente a prueba en conjunción con la administración del agente farmacéutico. Debe entenderse que el ensayo en conjunción con el agente farmacéutico puede efectuarse antes o después del ensayo para determinar la respuesta normal de TRL V6 del paciente, siempre que el agente farmacéutico se haya eliminado del sistema del paciente previo al reensayo, aunque esto no es preferible. Una reducción típica en la respuesta humana de TRL V6 es indicativa de una respuesta beneficiosa al agente farmacéutico de ensayo o el agente farmacéutico para la pérdida de peso es una reducción estadísticamente significativa en la respuesta de TRL V6. Es común observar que la respuesta de TRL V6 se reduce entre aproximadamente 20% y aproximadamente 80%. Las respuestas típicas indicativas de una respuesta favorable pueden ser una reducción de aproximadamente 50% o mayor.

En una realización optimizada, como por ejemplo el uso de rutina en la predeterminación de la posibilidad de un paciente dado de responder favorablemente a una terapia propuesta con un agente farmacéutico para la pérdida de peso (es decir para predecir si el paciente responderá o no) puede ser apropiada una única administración de una carga de grasa en conjunción con una dosis del agente farmacéutico para la pérdida de peso propuesto, de manera tal que la reducción en la respuesta de TRL V6 puede determinarse a partir de una respuesta de TRL V6 predeterminada promedio de la población del paciente a la carga de grasa dada. En dicha realización optimizada, una extracción de sangre antes de la administración de la carga de grasa y el agente farmacéutico para la pérdida de peso y una única extracción de sangre en un punto de tiempo predeterminado posterior a la administración de la carga de grasa pueden ser suficientes para determinar si el agente farmacéutico para la pérdida de peso reduce la respuesta de TRL V6 del paciente a la carga de grasa, y de ese modo pre-determinar si el agente modula el metabolismo de los triglicéridos y/o lipoproteínas de ese paciente individual. También puede ser posible determinar una respuesta relevante de TRL V6 o reducción en la respuesta de TRL V6 sin una extracción inicial de sangre, pero solamente tomando una muestra dentro de un intervalo de tiempo predeterminado posterior a la administración de la carga de grasa en conjunción con la administración del agente farmacéutico para la pérdida de peso. También se contempla que la carga de grasa administrada puede ser inducida químicamente y/o farmacéuticamente o simularse la carga de grasa en vez de una carga de grasa a base de alimento.

Se entenderá que los protocolos de ensayo clínico específicos utilizados dependerán del agente farmacéutico para la pérdida de peso que está siendo considerado para la terapia y que la determinación de dichos protocolos está dentro de la experiencia común en la técnica. Como, por ejemplo, el tiempo particular de administración del agente y la segunda carga de grasa variará dependiendo de la farmacocinética del agente. Un factor a considerar es que los niveles de sangre del agente estén en un nivel efectivo previo a la administración de la carga de grasa. De este modo "en conjunción con" el agente farmacéutico se entiende que significa que la administración del agente y la carga de grasa son coordinadas para permitir que el agente esté en un nivel efectivo en el paciente para afectar la distribución /metabolismo de la carga de grasa cuando es administrado. Esto puede significar, dependiendo de los datos específicos del agente, que el agente es administrado al mismo tiempo que la carga de grasa o brevemente después, hasta aproximadamente 30 minutos posteriores a la administración de la carga de grasa, o que el agente es administrado previo a la carga de grasa en un período necesario para lograr un nivel plasmático efectivo del agente, por ejemplo entre aproximadamente 0 y aproximadamente 3 horas antes de la administración de la carga de grasa, como por ejemplo entre 15 minutos y 30 minutos antes de la administración de la carga de grasa. Si el agente farmacéutico es administrado como un profármaco o si los metabolitos activos son importantes en la farmacocinética del agente farmacéutico, puede ser necesario un tiempo mayor para permitir que se acumulen concentraciones plasmáticas apropiadas de los restos activos. La determinación de dichos regímenes de dosificación es de rutina y se encuentra dentro de la experiencia común de la técnica.

En forma similar, el tiempo y número de extracciones de sangre después de la administración de la/s carga/s de grasa puede variar dependiendo del índice de depuración del agente, siendo factor importante que los niveles en sangre del agente permanezcan en un nivel efectivo hasta después de la extracción de sangre posterior a la carga de grasa y debe medirse el tiempo en forma óptima para corresponder con la respuesta máxima de TRL V6 en base a la carga de grasa administrada.

Las cargas de grasa apropiadas comprenden más que aproximadamente 30 g de grasa, preferiblemente más de o igual a aproximadamente 50 g de grasa, preferiblemente entre aproximadamente 60-70 g de grasa. Las cargas de grasa que comprenden más de o igual a aproximadamente 80 g de grasa pueden comenzar a inducir tiempos mayores para la aparición de la respuesta de TRL V6.

Se entenderá que la composición exacta de la carga de grasa no es importante y muchas composiciones apropiadas pueden ser formuladas fácilmente por dietistas con experiencia común. Las formulaciones de carga de grasa apropiadas pueden ajustarse para ser aptas para el estudio deseado y/o de conformidad con las preferencias de la población del paciente. El factor importante es que se proporcione suficiente contenido de grasa y contenido calórico total excesivo dentro de un corto período de tiempo para producir una elevación medible en la concentración de TRL V6 en ausencia de un agente farmacéutico de ensayo.

5

La carga de grasa puede adoptar cualquiera de un número de formas apropiadas como, por ejemplo, una comida preparada, una comida preempaquetada, un alimento de dosis única tal como una comida ligera, composición líquida de dosis única tal como una bebida preempaquetada o mezcla de bebida en polvo, o comprimidos orales o cápsulas. Los ejemplos de composiciones apropiadas que servirían como cargas de grasa son los siguientes:

10

Carga de grasa Ejemplo 1:

Artículos alimenticios	Porción	Energía (kcal)	Carbohidratos (g)	Proteínas (g)	Grasa (g)
Arroz	1 cucharada de helado (50 g)	65	15	1	0
Margarina (a ser añadida al arroz mientras se calienta)	1 cucharada de postre (10g)	72	0,0	0,0	8,0
Alitas de pollo fritas (recubiertas con harina)	1 alita (70g)	223	6,7	19,1	13,3
Papas ralladas	2 rebanadas (120g)	378	33,0	2,9	26
Huevos grado A (fritos)	1 huevo (35g)	90	0,1	5,7	7,4
Pepino en rodajas	5 rebanadas (15g)	2	0,5	0	0
Total		830	55	27	55
Calorías Totales		830	229	108	495
% de calorías			28%	13%	60%

Carga de grasa Ejemplo 2:

Menú	Proteína (g)	Grasa (g)	Carbohidratos (g)	Calorías totales	% de Proteína	% de grasa	% de carbohidratos
1 tortilla de dos huevos	12	14	2	180			
30 ml de manteca de maní	7	16	7	200			
2 rebanadas de pan light tostado	4	0,5	17	80			
237 ml de leche entera	8	8	12	150			
2 tiras de panceta	5	7	0	80			
30 ml de margarina	0	7	0	66			
Totales de comida (servida)	36	52,5	38	756	18,7%	61,5%	19,8%

15

Carga de grasa Ejemplo 3: Bebida: Volumen de leche entera o crema o mezcla de las mismas para proporcionar la cantidad deseada de grasa. Por ejemplo, aproximadamente 150 ml a aproximadamente 180 ml de crema batida. Puede añadirse un agente saborizante para mejorar la palatabilidad.

Medición de la concentración o cantidad de partículas de TRL V6

20

La respuesta de TRL V6 puede medirse de cualquier manera apropiada. Un procedimiento actualmente conocido para medir selectivamente la concentración o cantidad de partículas de TRL V6 es mediante espectrometría por

RMN en muestras plasmáticas seguido por el análisis de deconvolución para separar las contribuciones relativas de los diversos subtipos de lipoproteínas a la señal completa de RMN. Dicho procedimiento de deconvolución es el análisis de partículas de subclase LipoProfile® RMN, LipoProfile®-II RMN y/o LipoProfile® III RMN, según lo provisto por LipoScience, Inc., Raleigh, North Carolina. De la misma manera, el tamaño medio de partículas de VLDL también puede medirse con el análisis de partículas de subclase LipoProfile® RMN. Véase la Patente Estadounidense No. 5.343.389 concedida a Otvos, Patente Estadounidense No. 6.617.167, Patente Estadounidense No. 4.933.844 y la Patente Estadounidense No. 7.243.030, para una descripción de esta técnica analítica. Véase también la Solicitud de Patente Estadounidense No. 2005-0222504 para una descripción de los Analizadores Clínicos de RMN. Véase también Handbook of Lipoprotein Testing, Capítulo 31: "Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy", J.D. Otvos, AACC Press, Washington DC, 2000, 2ª edición., páginas 609-623, y Jeyarajah EJ, Cromwell WC, Otvos JD. Lipoprotein particle analysis by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Clin Lab Med. 2006;26:847-70.

Como ejemplo típico, se recolectan muestras de sangre completa en tubos de recolección de sangre de 2 ml con EDTA, se invierten varias veces para mezclar bien, y se colocan en hielo. Las muestras después se centrifugan a aproximadamente 3000 rpm durante 10-15 minutos a 4°C. Al finalizar la centrifugación, el tubo se coloca en hielo y el plasma se extrae. El plasma se coloca en un tubo de polipropileno y se mantiene a 4°C hasta el análisis. Las muestras pueden analizarse en cualquier momento hasta aproximadamente 4 días después de la recolección. Las muestras se analizan en cuanto a la respuesta de TRL V6, como por ejemplo mediante análisis de lipoproteínas plasmáticas por RMN, como por ejemplo, los ensayos de lipoproteínas LipoProfile® RMN, LipoProfile®-II RMN o LipoProfile®-III RMN provistos por Lipo-Science, Inc. of Raleigh, North Carolina.

Los datos espectrales de RMN se analizan según se describe en Jeyarajah et al., supra. Las concentraciones de las subclases de lipoproteínas se informan en unidades de concentración de masa de lípidos (subclases de TRL en unidades de mg/dl de triglicérido) o, alternativamente, en unidades de concentración de partículas de nmol/l (nanomoles de partículas por litro). La información fuente (amplitud de señal por RMN de cada subclase) se transforma en estas unidades de concentración de partículas o masa mediante el software de análisis, utilizando un conjunto de factores de conversión obtenidos de los análisis por RMN de lípidos químicos de estándares de composición lipídica normal de las subclases quilomión, VLDL, LDL y HDL aisladas.

La **Figura 2** ilustra un sistema analizador de RMN ilustrativo 7 que puede utilizarse para llevar a cabo el análisis de TRL V6 y/o mediciones de TRL V6 utilizando un módulo 100 de evaluación de TRL V6. El módulo 100 de evaluación de TRL V6 puede estar a bordo del sistema en un procesador y/o controlador de señales 11 o puede residir parcialmente o totalmente en un procesador remoto o local diferente tal como en un servidor, cliente y/u otro ordenador. Ahora haciendo referencia a la **Figura 2**, el sistema 7 incluye un espectrómetro de RMN 10 para tomar mediciones de RMN de una biomuestra. En algunas realizaciones, el espectrómetro 10 está configurado para que las mediciones de RMN se realicen a 400 MHz para las señales protónicas; en otras realizaciones las mediciones pueden llevarse a cabo a 360 MHz u otras frecuencias deseadas. Es decir, también pueden emplearse otras frecuencias correspondientes a una resistencia de campo operativo deseada. Típicamente, se instala una sonda de flujo protónico, tal como un controlador de temperatura para mantener la temperatura de la muestra a 47 +/- 0,2 grados C. La homogeneidad del campo del espectrómetro 10 puede optimizarse calzando una muestra de D₂O 99,8% hasta que el ancho de línea espectral de la señal de RMN de HDO sea menor que 0,6 Hz. El ancho de pulso de excitación de RF de 90° utilizado para la medición de D₂O es típicamente aproximadamente 6-7 microsegundos.

Haciendo referencia nuevamente a la **Figura 2**, el espectrómetro 10 es controlado por un procesador y/o controlador de señal digital 11 u otra unidad de procesamiento de señal. El procesador/controlador 11 debe ser capaz de llevar a cabo transformaciones rápidas de Fourier y puede incluir para este fin una tabla sinusoidal de cable duro y un circuito divisor y multiplicador de cable duro. El mismo también puede incluir un enlace de datos 12 a un ordenador remoto o externo 13, y un canal de acceso directo de memoria 14 que se conecta a una unidad de almacenamiento electrónico 15.

El procesador/controlador 11 también puede incluir un conjunto de convertidores analógico a digital, convertidores digital a analógico y puertos I/O del dispositivo lento que conectan a través de un circuito de interfaz y control de pulso 16 a los elementos operativos del espectrómetro. Estos elementos incluyen un transmisor de RF 17 que produce un pulso de excitación de RF de la duración, frecuencia y magnitud dirigida por el ordenador digital 11, y un amplificador de potencia de RF 18 que amplifica el pulso y lo acopla a la bobina de transmisión de RF 19 que circunda la celda de muestra 20. La señal de RMN producida por la muestra excitada en presencia de un campo magnético polarizante de 9,4 Tesla producido por el imán superconductor 21 es recibida por una bobina 22 y aplicada a un receptor de RF 23. La señal de RMN filtrada y amplificada se desmodula en 24 y las señales de cuadratura resultantes se aplican al circuito de interfaz 16 donde son digitalizadas e ingresadas a través del ordenador digital 11 a un archivo en el almacenamiento de disco 15. El sistema 7 puede incluir un módulo de deconvolución ubicado en el procesador/controlador de señales 11 y/o totalmente o parcialmente en otro procesador en un ordenador diferente, servidor o cliente que puede estar en el sitio o ser remoto. Véase el documento US2005/0222504 para la descripción adicional de analizadores de RMN clínicos apropiados.

Después de que se adquieren los datos de RMN a partir de la muestra en la celda de medición 20, el procesamiento de señal produce un archivo de datos que es una representación digital del espectro de desplazamiento químico que

puede almacenarse en el almacenamiento de registro médico de archivo electrónico **25**. El ordenador **13**, que puede ser personal, laptop, desktop u otro ordenador, procesa el espectro de desplazamiento químico y puede proporcionar un informe de paciente, que se saca a una impresora **26** o se almacena electrónicamente y se repite a una dirección de correo electrónico deseada o URL. Aquellos expertos en la técnica reconocerán que otros dispositivos de salida, tales como visualizador, pueden emplearse también para proporcionar los resultados.

Debe ser evidente para aquellos expertos en la técnica que las funciones realizadas por el ordenador **13** y su almacenamiento **25** también pueden incorporarse a las funciones realizadas por el procesador/controlador de señales digitales del espectrómetro **11** o en circuitos adicionales en comunicación con el espectrómetro de RMN **10** y/o el procesador **11**. También pueden emplearse otras interfaces y dispositivos de salida, tal como son bien conocidos para aquellos con experiencia en la técnica.

Las **Figuras 3 y 4** ilustran ejemplos de los módulos de evaluación de TRL V6 **100a, 100b** que pueden comunicarse con el sistema **7**, estar a bordo del sistema **7**, y/o analizar los datos de TRL V6 medidos por el sistema **7** u otros sistemas de medición que pueden proporcionar datos de TRL V6. Tal como se muestra, las **Figuras 3 y 4** ilustran realizaciones ilustrativas de sistemas de procesamiento de datos que pueden incorporarse o proporcionarse como sistemas, procedimientos y/o productos de programas informáticos de conformidad con las realizaciones de la invención. El procesador **410** (que opcionalmente puede ser o comunicarse con el procesador **11** y/o el ordenador **13** en la **Figura 2**) se comunica con la memoria **414** a través de un bus de dirección/datos **448**. El procesador **410** puede ser cualquier microprocesador común o comercialmente disponible. La memoria **414** es representativa de la jerarquía general de dispositivos de memoria que contienen el software y datos utilizados para implementar la funcionalidad del sistema de procesamiento de datos **405**. La memoria **414** puede incluir, pero sin limitación, los siguientes tipos de dispositivos: cache, ROM, PROM, EPROM, EEPROM, memoria flash, SRAM y DRAM.

Tal como se muestra en las **Figuras 3 y 4**, la memoria **414** puede incluir varias categorías de software y datos utilizados en el sistema de procesamiento de datos **405**: el sistema operativo **452**; los programas de aplicación **454**; los controladores del dispositivo de entrada/salida **458**; el Módulo Respondedor de Pérdida de Peso de TRL V6 **100a** (**Figura 3**) y/o el Módulo de Evaluación de Fármacos para la Pérdida de Peso de Investigación en Base a TRL V6 **100b** (**Figura 4**); y los datos **456**.

Los datos **456** pueden incluir datos de señal de subclase de RMN de TRL (forma lineal del espectro constituyente y/o compuesto) **462** que pueden obtenerse a partir de un sistema de adquisición de señales o datos **420** (tal como el sistema **7** que se muestra en la **Figura 2**). Para cada biomuestra modelo de paciente o animal, los datos pueden incluir valores de datos específicos de TRL V6, o datos de otra subfracción de TRL V6 (por ejemplo, quilos y/o TRL V5). Tal como será apreciado por aquellos con experiencia en la técnica, el sistema operativo **452** puede ser cualquier sistema operativo apropiado para el uso con un sistema de procesamiento de datos, tal como OS/2, AIX o OS/390 de International Business Machines Corporation en Armonk, NY, Windows CE, Windows NT, Windows 95, Windows 98, Windows 2000, o Windows XP de Microsoft Corporation, Redmond, WA, Palm OS de PalmSource, Inc., Sunnyvale, CA, Mac OS de Apple Computer, Inc, UNIX, FreeBSD, o Linux, sistemas operativos patentados o sistemas operativos dedicados, por ejemplo, para sistemas de procesamiento de datos embutidos.

Los controladores de dispositivo de I/O **458** típicamente incluyen rutinas de software accedidas a través del sistema operativo **452** mediante programas de aplicación **454** para comunicarse con dispositivos tales como puertos de datos de I/O, almacenamiento de datos **456** y ciertos componentes de memoria **414** y/o el sistema de adquisición de datos **420**. Los programas de aplicación **454** son ilustrativos de los programas que implementan los diferentes elementos del sistema de procesamiento de datos **405** y preferiblemente incluyen al menos una aplicación que soporta operaciones de conformidad con las realizaciones de la presente invención. Finalmente, los datos **454** representan los datos dinámicos y estáticos utilizados por los programas de aplicación **454**, el sistema operativo **452**, los controladores del dispositivo de I/O **458**, y otros programas de software que pueden residir en la memoria **414**.

Si bien las realizaciones de la presente invención son ilustrativas, por ejemplo, con referencia a los Módulos **100a, 100b** siendo un programa de aplicación en las **Figuras 3 y 4**, tal como será apreciado por aquellos con experiencia en la técnica, otras configuraciones también pueden utilizarse beneficiándose no obstante de las enseñanzas de las realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, los Módulos **100a, 100b** también pueden incorporarse en el sistema operativo **452**, los controladores del dispositivo de I/O **458** u otra división lógica del sistema de procesamiento de datos **405**. De ese modo, las realizaciones de la presente invención no deben interpretarse como restrictivas de las configuraciones de las **Figuras 3/4**, que intentan abarcar cualquier configuración capaz de llevar a cabo las operaciones descritas en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el Módulo **100a** y/o **100b** puede incluir el código de programa informático para comunicarse con el sistema de control remoto (local o fuera del sitio).

Se apreciará que los procedimientos, sistemas y productos de programa informático de la presente invención no están limitados por los medios para medir la respuesta de TRL V6 o respuesta de VLDL ya que nuevos procedimientos para realizar dichas mediciones de diferentes subtipos posiblemente se descubrirán en el futuro o que los procedimientos convencionales pueden modificarse para permitir dicha medición. Como por ejemplo, puede ser posible medir la respuesta de TRL V6 mediante técnicas de inmunoensayo si y cuando los antígenos específicos de TRL V6 se lleguen a conocer y se desarrollen anticuerpos específicos para dichos antígenos. También puede ser posible distinguir y cuantificar las proteínas específicas de TRL V6 u otros componentes específicos de TRL V6 y de

ese modo pueden ser posibles nuevos procedimientos para medir la respuesta de TRL V6 o pueden modificarse los procedimientos de ultracentrifugación y evaluación por flotación u otro procedimiento convencional para proporcionar información adecuada de TRL V6. Aquellos con experiencia común en la técnica entenderán que los procedimientos son equivalentes a los procedimientos que utilizan técnicas de RMN en la presente memoria descrita.

5 La **Figura 5** ilustra un informe de paciente ilustrativo **200**. Tal como se muestra, el informe **200** puede incluir el nombre del paciente **201** y los datos personales **205** (tal como datos de recolección de muestras, peso, administración de carga de grasa y tiempos de administración del fármaco). El informe **200** también puede incluir el nombre del agente farmacéutico para la pérdida de peso (WLPA) administrado en conjunción con la recolección de la segunda biomuestra del paciente (bloque **210**). El informe **200** opcionalmente puede proporcionar dos mediciones o evaluaciones diferentes de TRL V6, una de una muestra que es indicativa de una respuesta normal de TRL V6 del paciente y otra que se toma en conjunción con WLPA (bloques **215, 225**). El informe **200** puede indicar si hubo una respuesta positiva de TRL V6 asociada al WLPA (bloque **230**). El informe **200** puede incluir una recomendación de que el paciente siga con WLPA y que WLPA es posible que no sea beneficioso para este paciente (bloque **250**). La recomendación puede indicar la reducción porcentual en TRL V6 (no se muestra) si la hubiere y proporcionar estadísticas relevantes para aquellos que posiblemente responderán a la reducción es al menos 80%. Esto puede permitir que un clínico proceda con el WLPA si el paciente es un respondedor límite (por ejemplo, reducción del 60-75%).

Las realizaciones de la presente invención se explican con mayor detalle en los siguientes ejemplos no restrictivos.

Ejemplo 1: Estudio terapéutico cruzado en ratas diana

20 La capacidad de los agentes farmacéuticos de investigación para pérdida de peso para reducir la concentración de TRL V6 en ratas se muestra con tres compuestos que reconocen diferentes mecanismos de acción incluyendo un agonista del receptor 5-HT_{2C} selectivo y potente conocido, un agonista inverso/antagonista del receptor CB-1 selectivo y potente conocido, y una potente SNDRI (sibutramina). Se sabe que cada uno de los compuestos induce la pérdida de peso en ratas y de ese modo el biomarcador de reducción en la concentración de TRL V6 se correlaciona con la capacidad de los agentes farmacéuticos para pérdida de peso de investigación de inducir la pérdida de peso. A la inversa, se muestra que un antagonista opiáceo (naltrexona) que es conocido por ser efectivo en la inducción de la pérdida de peso en ratas o en sujetos humanos obesos y con exceso de peso (Malcolm R et al., Int. J. Obes. 1985;9(5):347-53.), no reduce la concentración de TRL V6 en ratas, nuevamente correlacionando el biomarcador de la reducción en la concentración de TRL V6 con la capacidad de los agentes farmacéuticos para pérdida de peso de investigación de inducir la pérdida de peso.

Se administra a ratas DIO-LE mantenidas con una comida de elevado contenido graso una dosis de vehículo o una dosis aguda del compuesto de ensayo. En puntos de tiempo especificados posteriores a la dosis, los animales son sacrificados y se recolecta la sangre en tubos de muestras sanguíneas que contienen EDTA y se procesan esencialmente según se describe más arriba. Las muestras se analizan con un ensayo de subpartículas de lipoproteínas por LipoProfile ® RMN con el informe de todos los subtipos de partículas (específicamente la concentración o cantidad de partículas de TRL V6).

La dosis de 10 mg/kg del agonista 5-HT_{2C} reduce la concentración circulante de TRL V6 en aproximadamente 90% en 2 horas posteriores a la dosis y en aproximadamente 80% en aproximadamente 8 horas después de la dosis. La concentración plasmática de TRL V6 y el tamaño medio de partículas de VLDL vuelven a las concentraciones basales en aproximadamente 18 horas después de la dosis.

La dosis de 0,3 mg/kg del antagonista CB-1 reduce la concentración circulante de TRL V6 y el tamaño de partículas de VLDL en aproximadamente 75% en aproximadamente 1 hora posterior a la dosis y en aproximadamente 3 horas después de la dosis. Las reducciones de la respuesta continúan en aproximadamente 50% en aproximadamente 5 horas posteriores a la dosis. La concentración plasmática de TRL V6 vuelve a la concentración basal en aproximadamente 18 horas después de la dosis.

La dosis de 3 mg/kg de SNDRI reduce la concentración circulante de TRL V6 y el tamaño de partículas medio de VLDL en aproximadamente 78% en 2 horas posteriores a la dosis y 5 horas después de la dosis. La concentración plasmática de TRL V6 vuelve a la concentración basal en aproximadamente 18 horas después de la dosis.

En comparación, una dosis de 10 mg/kg de naltrexona administrada oralmente tuvo un efecto mínimo sobre los niveles circulantes de TRL V6. La naltrexona redujo los niveles de TRL V6 solo en un 30% 2 horas posteriores a la dosis. El nivel de TRL V6 volvió a los niveles basales en 5 horas y no cambió 18 horas después de la dosis.

			Reducción en la respuesta de TRL V6		
Diana	Compuesto	Dosis	T1-(es decir 2 horas)	T2-(es decir 5 horas)	T3-(es decir 18 horas)
Agonista de 5HT _{2C}	LY2140119	10 mg/kg	90%	84%	0%

Antagonista de CB-1	LY2509419	0.3 mg/kg	75%	50%	0%
SNDRI	Sibutramina	3 mg/kg	78%	78%	0%
Antagonista de OpRA	Naltrexona	10 mg/kg	30%	0%	0%

Ejemplo 2: Estudio con un SNDRI (sibutramina) en seres humanos

Se prueba una SNDRI (sibutramina) conocida por ser capaz de inducir la pérdida de peso en seres humanos para correlacionar su capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de respuesta de TRL V6 y la respuesta de V-TRL en seres humanos en un estudio exploratorio de biomarcadores empleando un diseño cruzado, simple ciego, comparando la sibutramina y el placebo en sujetos hipertriglicéridémicos y excedidos en peso y obesos pero saludables en otros aspectos.

Tres cohortes que contienen 6 sujetos cada uno atraviesan por tres períodos durante el estudio. Los sujetos ayunan durante toda la noche y se obtienen dos extracciones de sangre en ayunas, seguido de desayuno aproximadamente a las 07:00 horas. Se administra placebo o sibutramina aproximadamente a las 10:00 horas. Se comienza con el muestreo de sangre aproximadamente 1 hora después de iniciar el desayuno y continúa a intervalos de una hora durante 7 horas, y después cada 2 horas durante las siguientes 10 horas. Se sirve un almuerzo de conformidad con la carga de grasa del ejemplo 2 aproximadamente a las 12:00 horas (aproximadamente 60 a 65 g de grasa). No se permite ningún otro alimento hasta 12 horas posteriores a la administración de la carga de grasa. Los sujetos son liberados después del último muestreo de sangre durante un período de lavado de 4 a 8 días antes de regresar para el segundo período de ensayo del estudio. Después del período de lavado, los sujetos nuevamente están en ayunas durante toda la noche. Los procedimientos después se repiten como en período del primer ensayo del estudio excepto que cada sujeto se cruza para recibir el tratamiento alternativo, sibutramina o placebo. Se recolectan muestras de sangre, se procesan y se analizan esencialmente según se describe en el Ejemplo 1 más arriba.

Se observan las respuestas de TRL V6 y las respuestas de V-TRL durante el período de 5 a 11 horas posteriores a la carga de grasa. Se calcula el AUC (área bajo la curva de respuesta) de 5-11 horas posteriores a la administración de la carga de grasa y se analiza estadísticamente utilizando un análisis modelo de efectos mixtos para comparar los brazos de sibutramina con los brazos de placebo. Los brazos tratados con sibutramina en promedio muestran una reducción estadísticamente significativa en la respuesta de TRL V6 de aproximadamente 28%, pero no muestran un cambio significativo en las concentraciones plasmáticas de cualquiera de los subtipos TRL V1, V2, V3, V4 o V5. También se observa una reducción estadísticamente significativa en la respuesta media de V-TRL, aunque la magnitud de este cambio se descubre que es menor que el cambio en la respuesta de TRL V6. En la mayoría de los sujetos, la administración de sibutramina redujo la magnitud de la respuesta de TRL V6 y la respuesta de V-TRL en comparación con sus respuestas tratadas con placebo. De este modo la reducción de la respuesta de TRL V6 y la respuesta de V-TRL inducida por SNDRI se correlaciona con la capacidad conocida de SNDRI de inducir la pérdida de peso en seres humanos.

Ejemplo 3: Estudio con un agonista del receptor 5-HT_{2C} en seres humanos

Se ensaya un agonista del receptor 5-HT_{2C} potente y selectivo conocido por inducir la pérdida de peso en ratas y monos y que se cree que induce la pérdida de peso en seres humanos para correlacionar su capacidad de reducir la respuesta de TRL V6 en un estudio de escalamiento de dosis, de centro único, de paciente hospitalizado/paciente ambulatorio, doble ciego (ciego para sujeto e investigador), aleatorizado, controlado por placebo, de dosis única, en sujetos con exceso de peso u obesos pero saludables en otros aspectos.

Los sujetos en cada cohorte participan en cuatro períodos de dosificación (tres períodos con fármaco activo y un período con placebo, después de un código de aleatorización para asegurar que ningún sujeto reciba el placebo dos veces). Los sujetos están en ayunas durante toda la noche y se obtiene una recolección de sangre previa a la dosis. Se administra después a los sujetos una dosis oral de compuesto o placebo. A las 2 horas posteriores a la dosis, se administra a los sujetos una carga de grasa oral de conformidad con la carga de grasa del Ejemplo 2 anterior. Se recolectan muestras sanguíneas y se procesan a intervalos regulares durante un período de 0 a 12 horas después de la dosis y se analizan esencialmente como en el Ejemplo 2 anterior. El AUC para la respuesta de TRL V6 se estima durante el período de muestreo de 0 a 12 horas posteriores a la dosis para evaluar la respuesta de TRL V6 a una carga de grasa oral en presencia del compuesto o placebo.

Utilizando un modelo de efectos mixtos para comparar estadísticamente la respuesta de TRL V6 para los brazos tratados con el compuesto y el brazo tratado con el placebo, se observa una reducción estadísticamente significativa en la respuesta de TRL V6 para los brazos del compuesto en comparación con la respuesta relacionada con el placebo a la comida con elevado contenido de grasa. La relación entre respuesta de TRL V6 y exposición plasmática al compuesto es no lineal, con una pronunciada reducción en la magnitud de la respuesta de TRL V6 en concentraciones farmacológicas plasmáticas elevadas. De ese modo la reducción de la respuesta de TRL V6 y la respuesta de VLDL inducida por el agonista de 5-HT_{2C} se correlaciona con la conocida capacidad del compuesto de inducir la pérdida de peso en ratas.

Lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no debe interpretarse como restrictivo de las realizaciones específicas divulgadas.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para predecir la sensibilidad al tratamiento para obesidad o sobrepeso en un ser humano con un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor 5-HT_{2C}, un antagonista del receptor cannabinoide-1 (CB-1), un inhibidor de la fosfolípido diesterasa-10 (PDE-10), un antagonista de orexina-1, un inhibidor de la recaptación triple de serotonina-noradrenalina-dopamina (SNDRI), un inhibidor de lipasas y/o un inhibidor del receptor de la absorción de lípidos, que comprende determinar en una biomuestra aislada del ser humano si hay una reducción en la respuesta de las partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos subclase V6 (TRL V6) a una carga de grasa en presencia del agente farmacéutico, en comparación con la respuesta de TRL V6 en ausencia del agente farmacéutico, donde la reducción en la respuesta de TRL V6 indica que el paciente será sensible al tratamiento para la obesidad o el sobrepeso.
2. Un procedimiento para determinar la idoneidad de un agente farmacéutico para la pérdida de peso para tratar a un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso, que comprende las etapas de:
- i) medir la respuesta de TRL V6 a una primera carga de grasa en una biomuestra aislada del paciente al que se ha administrado la primera carga de grasa;
 - ii) medir la respuesta de TRL V6 a una segunda carga de grasa de grasa en una biomuestra aislada del paciente al que se ha administrado una dosis del agente farmacéutico para la pérdida de peso y la segunda carga de grasa;
 - iii) determinar si hay una reducción en la respuesta de TRL V6 a la segunda carga de grasa en comparación con la respuesta de TRL V6 a la primera carga de grasa; y
 - iv) determinar la idoneidad del agente farmacéutico para la pérdida de peso en base a la reducción comparativa en la respuesta de TRL V6; donde una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso es apropiado para tratar al paciente y la falta de una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso no es apropiado para tratar al paciente.
3. Un procedimiento para determinar la idoneidad de un agente farmacéutico para la pérdida de peso para tratar a un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso, que comprende las etapas de:
- i) medir la respuesta de TRL V6 a una carga de grasa en una biomuestra aislada del paciente al que se ha administrado una dosis del agente farmacéutico para la pérdida de peso y la carga de grasa;
 - ii) comparar la respuesta de TRL V6 a la carga de grasa medida en la Etapa i) con una respuesta estándar de TRL V6 a la carga de grasa en ausencia del agente farmacéutico para la pérdida de peso;
 - iii) determinar la idoneidad del agente farmacéutico para la pérdida de peso en base a la etapa de comparación; donde una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 del paciente en comparación con la respuesta estándar de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso es apropiado para tratar al paciente y la falta de una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 del paciente en comparación con la respuesta estándar de TRL V6 indica que el agente farmacéutico para la pérdida de peso no es apropiado para tratar al paciente.
4. Un procedimiento para predecir si un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso responderá al tratamiento con un dado agente farmacéutico para la pérdida de peso, que comprende las etapas de:
- i) medir la respuesta de TRL V6 a una primera carga de grasa en una biomuestra aislada del paciente al que se ha administrado la primera carga de grasa;
 - ii) medir la respuesta de TRL V6 a una segunda carga de grasa en una biomuestra aislada del paciente al que se ha administrado una dosis del agente farmacéutico y la segunda carga de grasa;
 - iii) determinar si hay una reducción en la respuesta de TRL V6 del paciente a la segunda carga de grasa en comparación con la respuesta de TRL V6 del paciente a la primera carga de grasa; y
 - iv) predecir si el paciente responderá en base a la etapa de determinación, donde una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 indica que el paciente posiblemente responderá.
5. Un procedimiento para predecir si un paciente que necesita tratamiento para la obesidad y/o el sobrepeso responderá al tratamiento con un dado agente farmacéutico para la pérdida de peso, que comprende las etapas de:
- i) medir la respuesta de TRL V6 a una carga de grasa en una biomuestra separada del paciente al que se ha administrado una dosis del agente farmacéutico para la pérdida de peso y la carga de grasa;
 - ii) comparar la respuesta de V6 a la carga de grasa medida en la Etapa i) con una respuesta de V6 estándar

a la carga de grasa en ausencia del agente farmacéutico para la pérdida de peso; y

iii) predecir si el paciente responderá al tratamiento con el agente farmacéutico para la pérdida de peso en base a la etapa de comparación; donde una reducción significativa en la respuesta de TRL V6 en comparación con la respuesta estándar de V6 indica que el paciente posiblemente responderá.

- 5 6. Un procedimiento para evaluar la posibilidad de un paciente de responder favorablemente a un agente farmacéutico para la pérdida de peso, que comprende:

medir una concentración de TRL V6 en al menos dos muestras *in vitro* del paciente, al menos una tomada en conjunción con la administración del agente farmacéutico para la pérdida de peso al paciente;

- 10 identificar electrónicamente si hay una reducción en el nivel de TRL V6 asociada al agente farmacéutico para la pérdida de peso; y

evaluar la posibilidad de un paciente de responder favorablemente al agente farmacéutico para la pérdida de peso en base a la etapa de identificación.

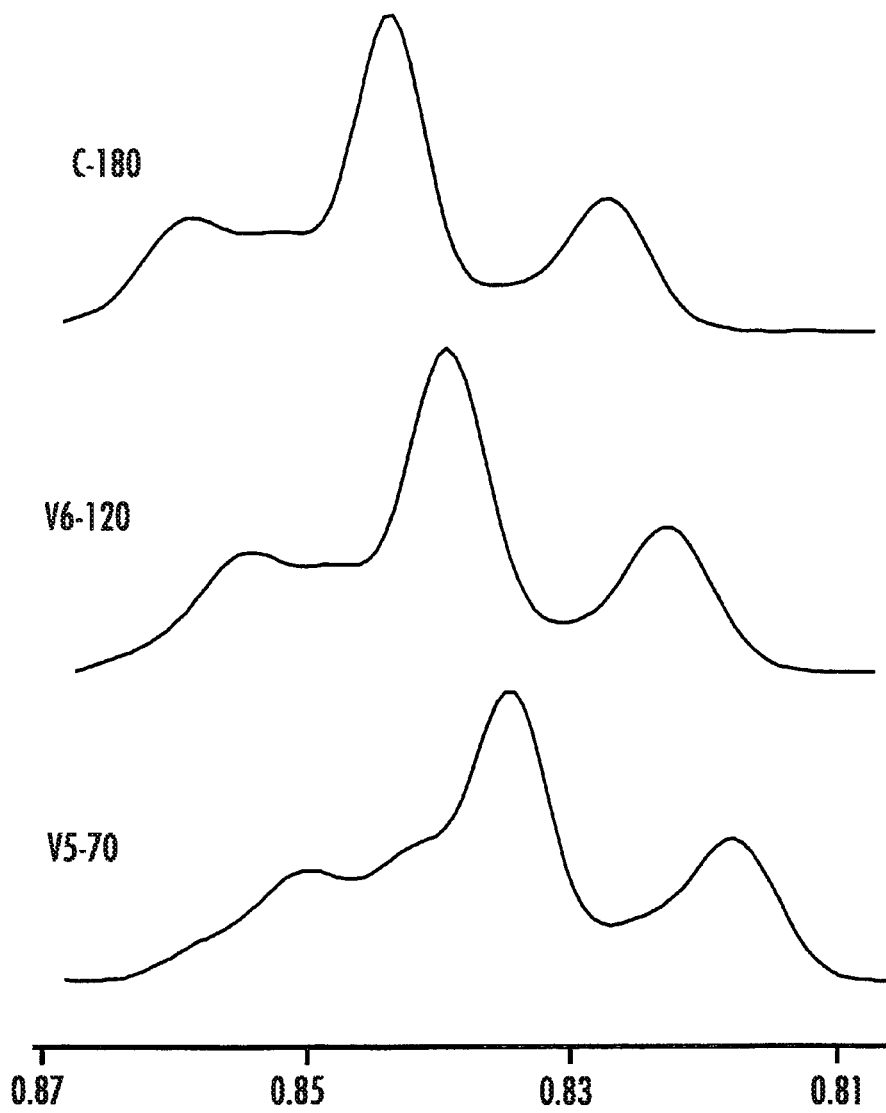


FIG. 1

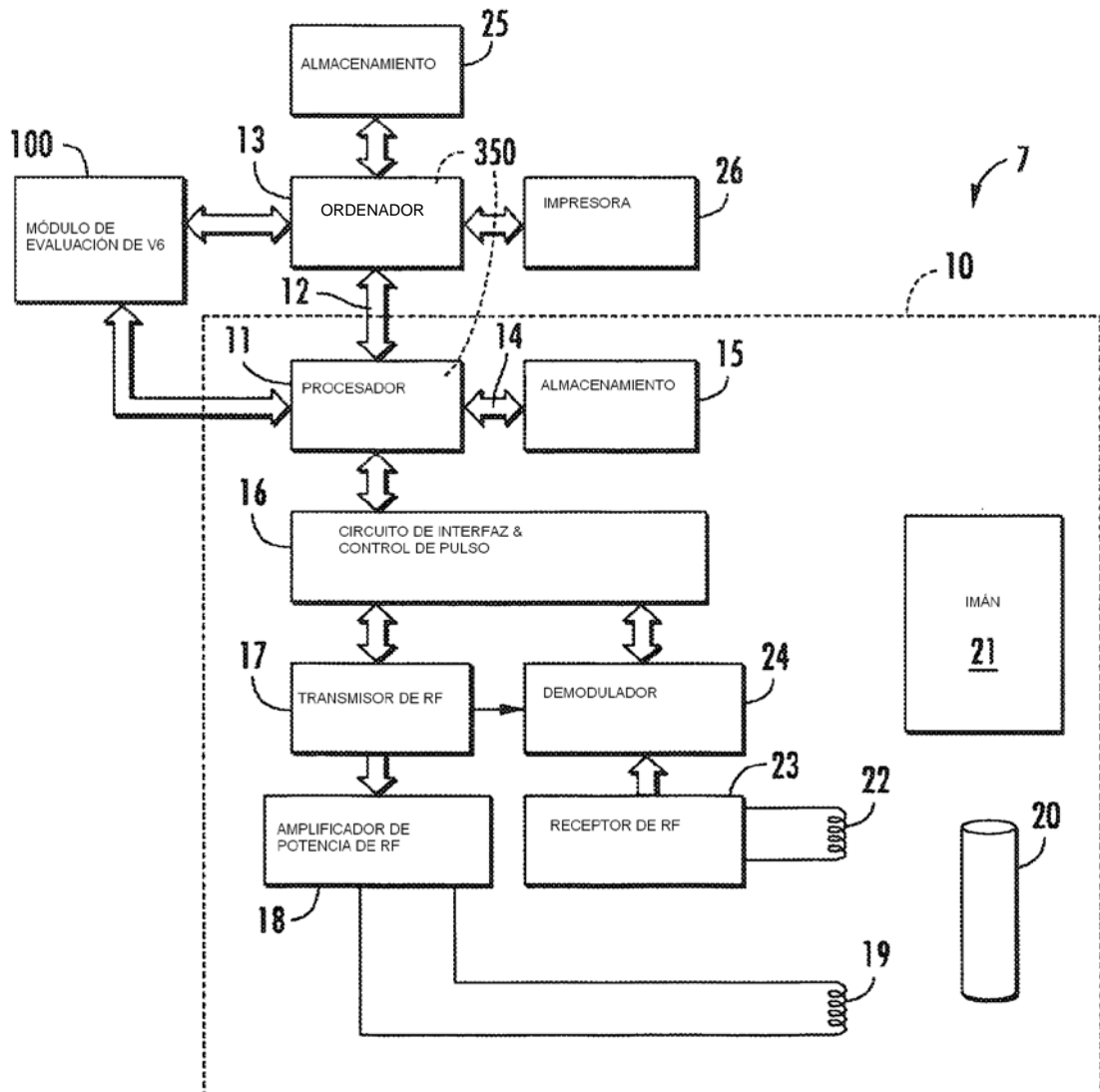


FIG. 2

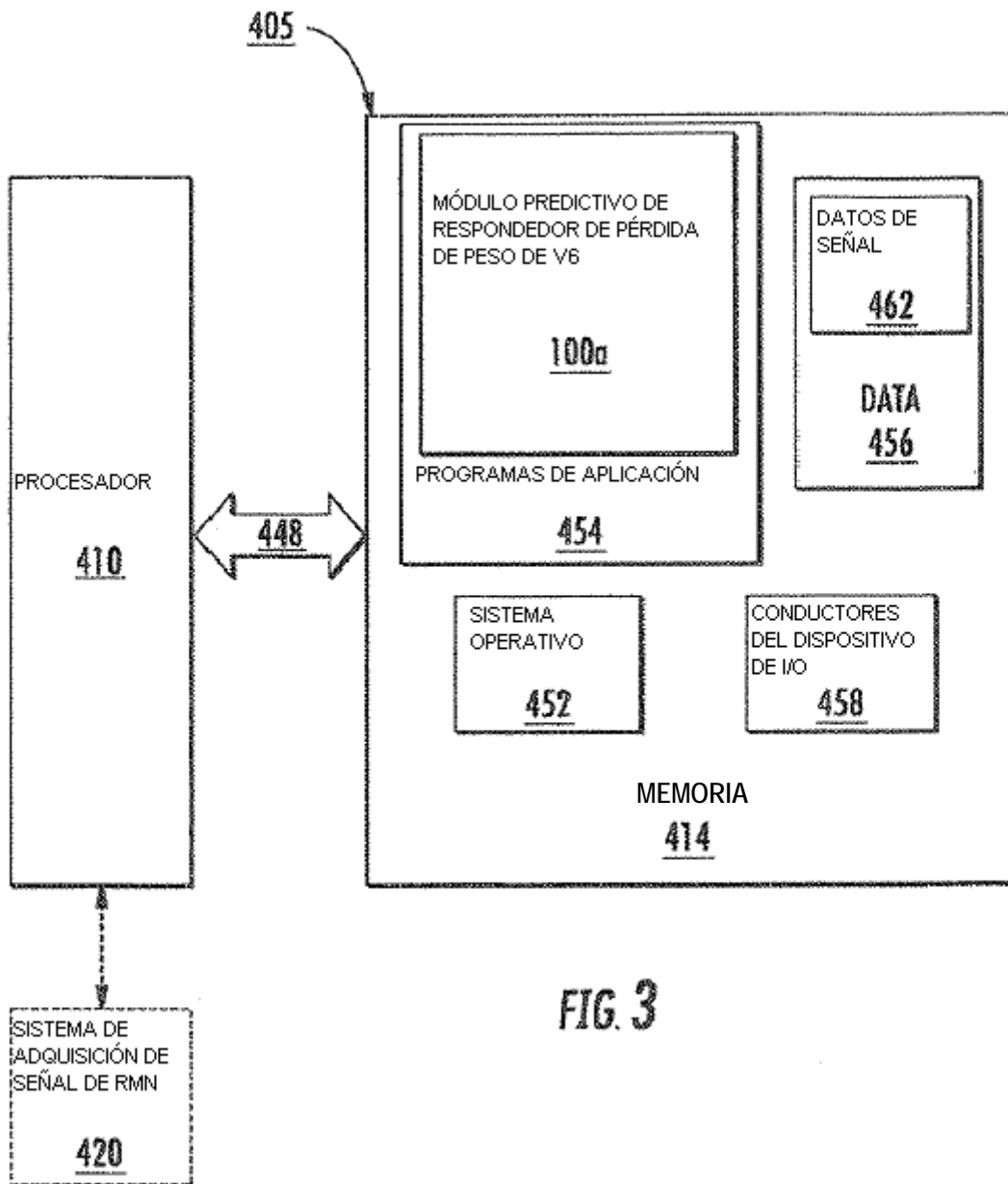


FIG. 3

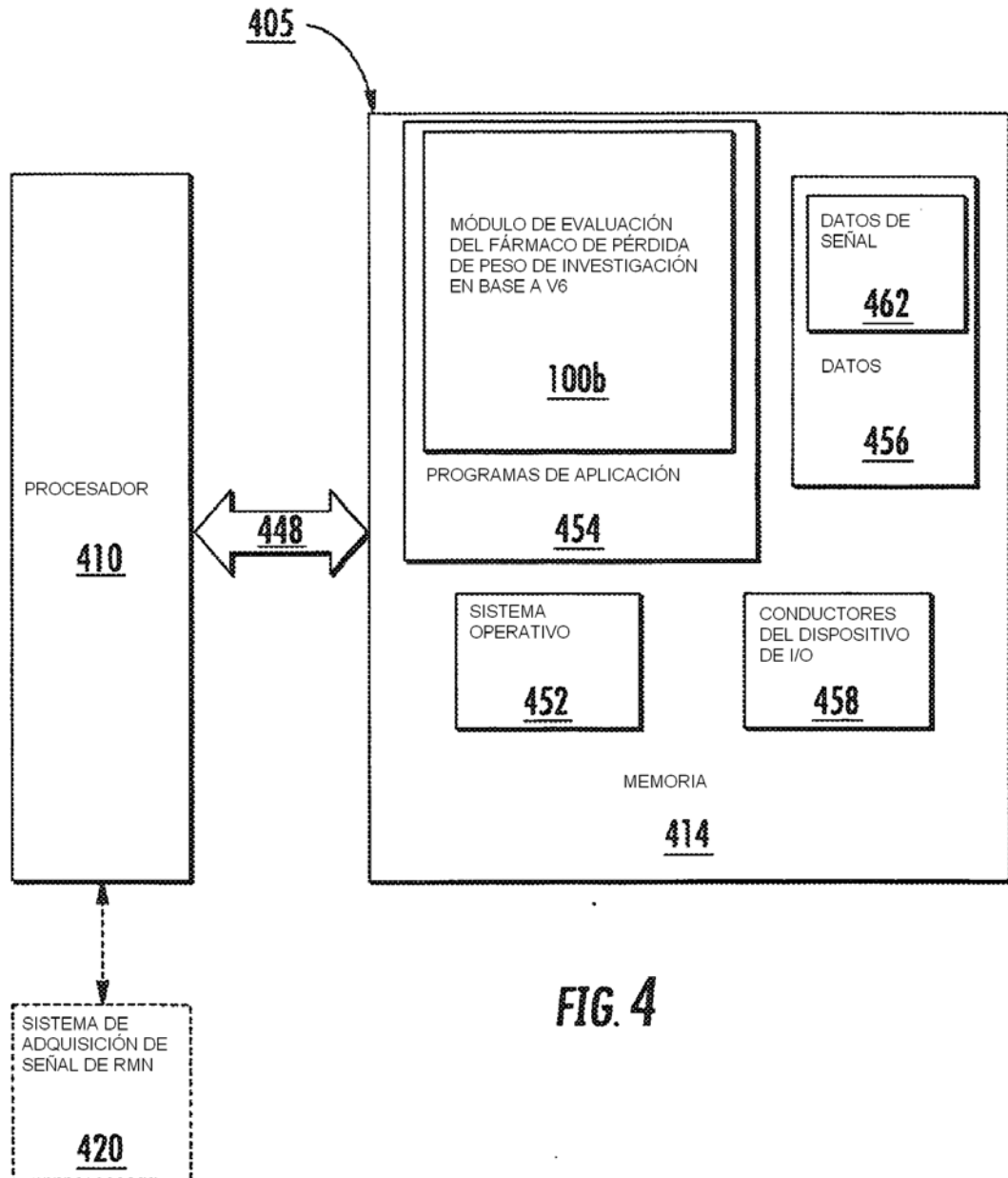


FIG. 4

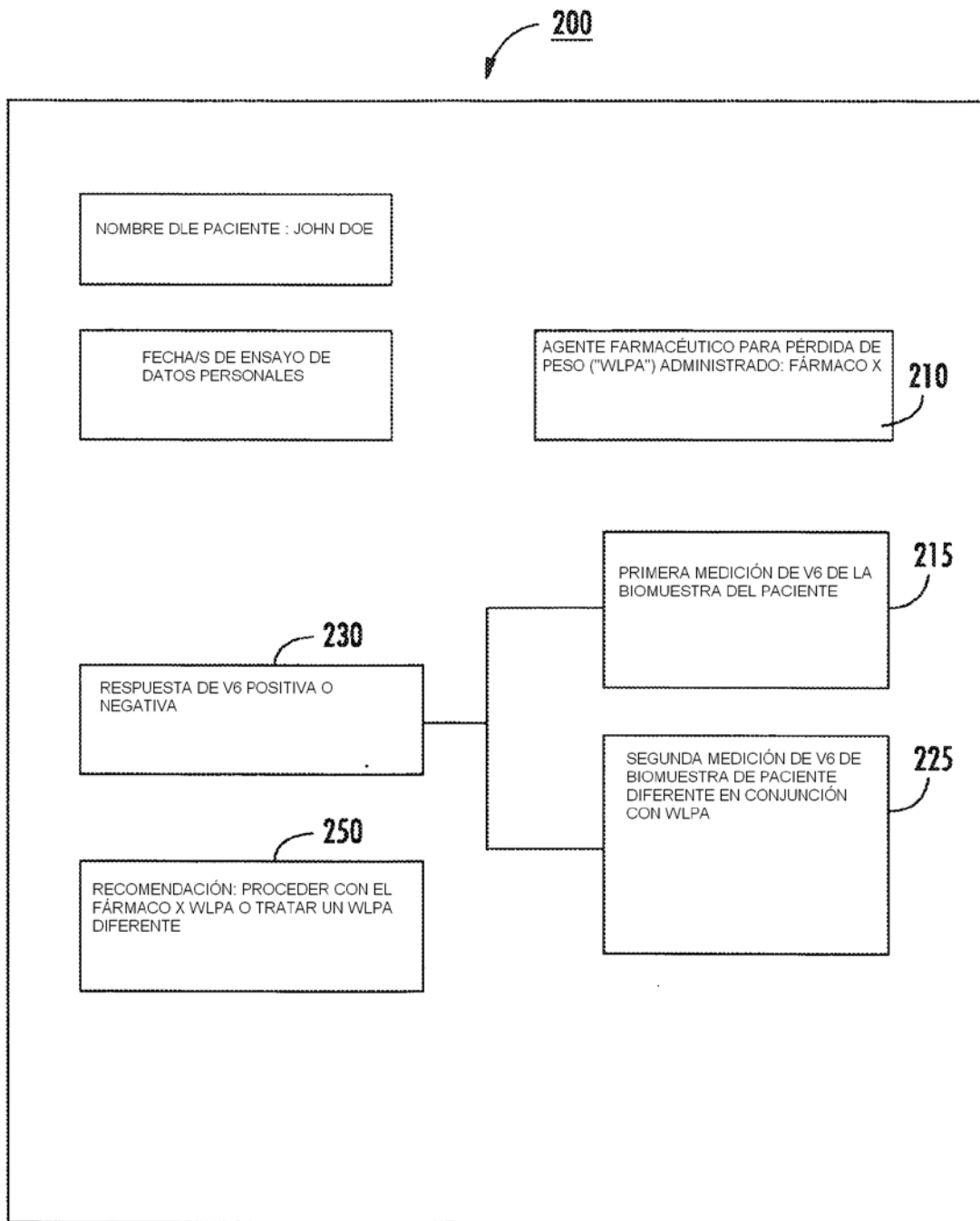


FIG. 5