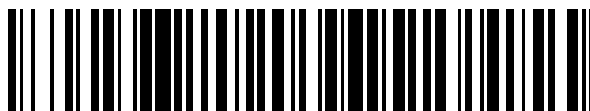


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 500**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2007 E 13197508 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2724722**

54 Título: **Método para restaurar el efecto incretina**

30 Prioridad:

**20.10.2006 US 862227 P**

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

**21.06.2017**

73 Titular/es:

**NEURENDO PHARMA, LLC (100.0%)  
1566 W. Algonquin Road 230  
Hoffman Estates IL 60192, US**

72 Inventor/es:

**CLEMENS, ANTON, H**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 618 500 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**

Método para restaurar el efecto incretina

**5 Remisión a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional EE.UU. N.º 60/862.227, registrada el 20 de octubre de 2006.

**10 Declaración en lo que respecta a la investigación patrocinada a nivel federal**

No aplicable.

**15 Introducción**

La secreción de insulina es estimulada por el consume oral de glucosa en un mayor grado que por la entrada intravenosa de glucosa. Se estima que este efecto, denominado efecto incretina, es el responsable de más de la mitad de la respuesta de la insulina a la glucosa. El efecto incretina es causado principalmente por dos hormonas de estimulación de la insulina intestinal, péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). En los enfermos con diabetes mellitus tipo 2, y otros componentes del síndrome metabólico, tales como una tolerancia a la glucosa alterada, dislipidemia aterogénica, sobrepeso y obesidad, el efecto incretina está alterado o ausente.

El aumento rápido y cuantioso de la liberación de insulina iniciado por el efecto incretina comienza a los dos minutos de la ingestión del nutriente y continúa durante hasta 15 minutos. Este aumento de insulina después el alimento se llama primera fase de secreción de insulina. Le sigue la segunda fase de secreción de insulina y se mantiene hasta que se restauran los niveles normales de glucemia. Las observaciones clínicas ponen de manifiesto que los enfermos con trastornos del síndrome metabólico, tales como diabetes mellitus tipo 2, tolerancia a la glucosa alterada y obesidad se caracterizan por reducciones progresivas de la magnitud de secreción de insulina en primera fase, resistencia a la insulina y disfunción de células beta, que componen una nueva plataforma patogénica compartida por todos los componentes del síndrome metabólico. La disfunción de células beta, a su vez, se caracteriza por sus dos componentes aportadores: (1) alteración progresiva de producción de insulina y (2) alteración progresiva del control fisiológico de la liberación de insulina. De ello se desprende que los trastornos metabólicos deberían ser corregibles a través del tratamiento, o restauración, de los componentes de la plataforma patogénica subyacente que faltan de resistencia a insulina y disfunción de células beta.

La intolerancia a la glucosa incluye una gama continua de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Se han relacionado la diabetes mellitus de tipo 2, la tolerancia a la glucosa alterada y alteración de la glucosa en ayunas, entre otras afecciones asociadas con la intolerancia a la glucosa, como factores de riesgo contribuyen a la enfermedad cardíaca, infarto, sobrepeso, obesidad, hipertensión y dislipidemia aterogénica.

La patogénesis de la obesidad está asociada con otros componentes del síndrome metabólico, como dislipidemia aterogénica y la intolerancia a la glucosa, cuya magnitud puede progresar con el tiempo. Por tanto, se han revisado a la baja los niveles umbral para el tratamiento farmacológico en varias ocasiones con el fin de intervenir en una fase más temprana en la expansión epidemiológica de la población afectada, y los correspondientes gastos de la atención sanitaria. No se dispone de terapias sin insulina para reducir la gluconeogénesis o mejorar la sensibilidad a la insulina periférica, p.ej. metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas (TZD). Sin embargo, estas terapias no restauran la liberación de insulina en primera fase o el efecto incretina. Cabe destacar que una liberación de insulina temprana potenciada está asociada a una mejor tolerancia a la glucosa en general. Actualmente, no existe ningún tratamiento disponible para restaurar o reactivar la fisiología natural del sistema de incretina natural.

**Sumario**

La presente invención se refiere a métodos para tratar síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia aterogénica y/o obesidad. La presente invención se refiere asimismo a métodos para restaurar el efecto incretina, para restaurar el control fisiológico de los niveles de glucagón, para restaurar la secreción de insulina en primera fase y para restaurar la secreción de insulina dependiente de glucosa fisiológica.

Los métodos de la presente invención comprenden la administración de un antagonista del receptor-κ selectivo, como natrindol guanidinilado (GNTI) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, a un enfermo que lo necesita. El agonista de receptor-κ selectivo se puede administrar diariamente, semanalmente o en un intervalo de tiempo adecuado. La administración puede ser sublingual, oral, enteral, parenteral, tópica o sistémica. El agonista de receptor-κ selectivo se puede administrar en combinación con un agente insulínico. El agente insulínico se puede ser una formulación de liberación prolongada.

65

**Breve descripción de las figuras**

FIG. 1 ilustra las lecturas de glucemia de un enfermo de sexo masculino tratado con GNTI a lo largo de un período de tiempo prolongado, tal como se describe en el Ejemplo 1.

FIG. 2 ilustra las lecturas de glucemia de un enfermo de sexo masculino tratado con GNTI a lo largo de una semana modal tal como se describe en el Ejemplo 1.

FIG. 3 ilustra las lecturas de glucemia de un enfermo de sexo masculino tratado con GNTI a lo largo de un día modal tal como se describe en el Ejemplo 1.

**Descripción detallada**

Se ha descubierto de manera sorprendente que la administración de un agonista de receptor- $\kappa$  selectivo, como GNTI, es útil en el tratamiento de síndrome metabólico al dirigirse al efecto incretina. La expresión "antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo" significa un antagonista del receptor- $\kappa$  caracterizado por su relación de selectividad  $K_e$  de antagonismo  $\mu/k$ , tal como se define en J. Med. Chem. 43,2759-2769 (2000), siendo la relación requerida para este método  $> 35$ . Adecuadamente, la selectividad del antagonista del receptor  $\kappa$  actúa periféricamente. Es decir, carece sustancialmente de actividad en el SNC.

El término "síndrome metabólico" puede incluir, pero no se limita sólo a ellos, dislipidemia aterogénica, pre-diabetes, sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus de tipo 2 e hipertensión esencial. La patogénesis de la obesidad está asociada con otros componentes del síndrome metabólico, p.ej. dislipidemia aterogénica e intolerancia a la glucosa, cuya magnitud puede progresar desde sus fases iniciales, que se caracteriza por una alteración de la glucosa en ayunas, seguido de una tolerancia a la glucosa alterada, que culmina en diabetes mellitus tipo 2. Se ha descubierto que la administración de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo restaura el efecto incretina, restaura el control fisiológico de los niveles de glucagón en respuesta a la nutrición ingerida, restaura la secreción de insulina en primera fase, restaura la secreción de insulina dependiente de glucosa, reduce la ganancia de peso y/o reduce el peso de un enfermo sin co-administración de un agonista  $\mu$ .

Tal como se podrá apreciar, los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en situaciones de investigación como clínicas, de forma adecuada, en las que se aborda el tratamiento de determinadas patologías entre las que se incluyen, sin limitarse sólo a ellas, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes mellitus tipo 2, disminución o ausencia de secreción de insulina en primera fase y obesidad.

La administración de un antagonista receptor- $\kappa$  selectivo a un enfermo que lo necesita puede servir para tratar síndrome metabólico. La administración de un antagonista receptor- $\kappa$  selectivo puede servir para tratar síndrome metabólico restaurando el efecto incretina, restaurando el control fisiológico de los niveles de glucagón, restaurando la secreción de insulina dependiente de glucosa fisiológica y/o restaurando la secreción de insulina en primera fase. Adecuadamente, la administración de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo puede servir para tratar el sobrepeso, dislipidemia aterogénica, obesidad o diabetes mellitus tipo 2 restaurando el efecto de incretina, restaurando el control fisiológico de los niveles de glucagón, restaurando la secreción de insulina dependiente de glucosa fisiológica y/o restaurando la secreción de insulina en primera fase.

La administración de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo a un enfermo que lo necesita restaura el efecto incretina. En un enfermo que presenta una respuesta normal a la administración de nutrientes por vía oral, la liberación de las hormonas insulínótropas, GIP y GLP-1, tiene como resultado un aumento de la secreción de insulina. Esto se denomina "efecto incretina". Tal como se utiliza en el presente documento, "restaurar", por ejemplo en lo que se refiere al efecto incretina, incluye de manera adecuada, potenciar, fortalecer, aumentar, reestablecer, reactivar o mejorar el estado fisiológico. Por ejemplo, un enfermo con diabetes mellitus tipo 2 puede presentar un reducido efecto incretina o incluso nulo, es decir, una actividad de GIP o GLP-1 reducida o una falta de actividad de GIP o GLP-1, o una secreción de insulina reducida o sin aumento tras la administración de nutriente. En consecuencia, al "restaurar" el efecto incretina, aumenta de manera adecuada la actividad de GIP o GLP-1 o la secreción de insulina tras la administración de nutriente al enfermo, si bien no se normaliza necesariamente. El enfermo es adecuadamente un mamífero, como por ejemplo un ser humano, un perro, un gato, un primate, etc.

La administración de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo puede restaurar el control fisiológico de los niveles de glucagón en un enfermo que lo necesita. Tal como se utiliza en el presente documento, "restaurar", por ejemplo en lo que se refiere al control fisiológico de los niveles de glucagón, incluye de manera adecuada, el descenso, reducción, regulación, restablecimiento o mejora del estado fisiológico. En un enfermo que tiene una respuesta fisiológica "normal" a la administración de nutriente, el control fisiológico de glucagón responde principalmente a los niveles de glucemia, es decir, cuando desciende los niveles de glucemia, se libera glucagón desde las células  $\alpha$  de los islotes de Langerhans en el páncreas y actúa sobre el hígado para inducir gluconeogénesis, es decir, producción endógena de glucosa y/o glucogenolisis. En cambio, disminuye la liberación de glucagón como respuesta al aumento de los niveles de glucemia. Por otra parte, los niveles de glucagón disminuyen como respuesta a la liberación de insulina a través de las células- $\beta$  pancreáticas, en un enfermo que presenta una producción o liberación de insulina anormal como respuesta al aumento de los niveles de glucemia, la liberación de glucagón puede permanecer anormalmente alta y tener como resultado hiperglucagonemia, que exacerba afecciones como la diabetes mellitus tipo 2 y la

tolerancia a la glucosa alterada.

La secreción normal de insulina desde células  $\beta$  pancreáticas es bifásica. La liberación inicial de insulina que actúa sobre las células  $\alpha$  pancreáticas para disminuir glucagón se denomina primera fase de secreción de insulina. La secreción de insulina en primera fase se caracteriza por un aumento rápido y cuantioso de insulina que comienza a los dos minutos de la ingestión de nutriente y continúa durante 10-15 minutos. A modo ilustrativo, en los Ejemplos 3 y 4, se puede observar la secreción de insulina en primera fase a los 5 minutos acompañada de la correspondiente caída de los niveles de glucagón. Dos minutos más tarde, los niveles de glucemia presentan un descenso inicial. A continuación, tiene lugar la segunda fase de secreción de insulina y picos de secreción de insulina aproximadamente 1-2 horas después de la ingestión de nutriente. La secreción de insulina continúa hasta que se restauran los niveles de glucemia normales. Frecuentemente, en los enfermos que presentan una tolerancia a la glucosa alterada, se reduce la secreción de insulina en primera fase y se cree que dicha reducción en la primera fase de secreción de insulina puede ser un signo preliminar de la progresión de diabetes mellitus de tipo 2.

La administración de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo restaura la secreción de insulina en primera fase en un enfermo que lo necesita. La administración de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo puede restaurar la secreción de insulina dependiente de glucosa fisiológica en un enfermo que lo necesita, y un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo puede restaurar el control fisiológico de la liberación de glucagón.

Los métodos que se describen en presente documento sirven para restaurar el efecto incretina, la secreción de insulina en primera fase y/o la secreción de insulina fisiológica a través de la administración de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo. De manera adecuada, la presente invención puede proporcionar asimismo un método para tratar diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia aterogénica, obesidad/sobrepeso o síndrome metabólico a través de la administración de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo. La administración de una cantidad efectiva de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo puede reducir la ganancia de peso o reducir el peso de un enfermo que lo necesita.

Adecuadamente, se puede utilizar un agente insulinogénico en combinación con un antagonista de receptor- $\kappa$  selectivo. Un "agente insulinogénico" estimula, participa en la estimulación o potencia la biosíntesis de insulina a través de las células  $\beta$  pancreáticas. Entre los ejemplos de agentes insulinogénicos se incluyen sulfonilureas, repaglinida, nateglinida, mitiginida y BTS-67-582. DE manera adecuada, el agente insulinogénico se administra en una composición de liberación prolongada, es decir, se formula el agente insulinogénico para que se libere a lo largo de un periodo de tiempo. Un agente insulinogénico de liberación prolongada actúa para potenciar la síntesis de insulina.

Los derivados farmacológicamente equivalente de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo incluyen cualquier sal, hidrato, éster, amida farmacéuticamente aceptable o cualquier otro derivado que no se inadecuado biológicamente o de otra forma y que induzca el efecto farmacológico y/o fisiológico deseado.

El antagonista de receptor- $\kappa$  selectivo y el agente insulinogénico (denominados en combinación "agente activo") se administran adecuadamente en una composición farmacéutica que incluye el (los) agente(s) activo(s) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como estabilizantes, anti-oxidantes, aglutinantes, agentes colorantes, emulsionantes. La composición farmacéutica se puede administrar como una solución, una emulsión, una suspensión, una dispersión, un parche transdérmico, una píldora, un comprimido o una cápsula. Las personas especializadas en la técnica sabrán cómo formular la composición farmacéutica empleando los vehículos sólidos, líquidos o en gel apropiados. El antagonista de receptor- $\kappa$  selectivo y el agente insulinogénico se pueden formular por separado o en combinación.

Se pueden emplear diversos métodos para administrar el(los) agente(s) activo(s). Por ejemplo, se puede administrar el (los) agente(s) activo(s) por vía sublingual, oral, enteral, parenteral, tópica, sistémica o se puede inyectar intravascular, subcutánea o peritonealmente, entre otros. El (los) agentes activo(s) se pueden administrar una vez a la mesana, semi-semanalmente, diariamente, o varias veces al día, por ejemplo, dos veces al día o tres veces al día. El antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo y el agente insulinogénico pueden administrarse simultáneamente. De manera alternativa, el antagonista del recepto- $\kappa$  selectivo se puede administrar antes o después de la administración del agente insulinogénico.

La dosis de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo variará en gran medida dependiendo de la frecuencia de administración, el modo de administración y el aclaramiento del antagonista de receptor- $\kappa$  selectivo del enfermo. Se podrá apreciar que en cada caso concreto se ajustará la dosis específica administrada según el estado del enfermo y otros factores médicos relevantes que puedan modificar la actividad del antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo. Por ejemplo, la dosis específica para un paciente en particular depende de la edad, el peso corporal, el estado general de salud, la dieta, la posología y el modo de administración, la velocidad de excreción y los medicamentos utilizados en combinación. Por ejemplo, una dosis semanal adecuada de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo puede consistir en menos de aproximadamente 300 ng por kg de peso corporal. Alternativamente, la dosis semanal del antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo puede consistir en menos de 200 ng por kg de peso corporal, menos de aproximadamente 150 ng por kg de peso corporal o menos de aproximadamente 100 ng por kg de peso corporal. La

dosis inicial puede ser más alta, seguida de dosis de mantenimiento más bajas. La dosis se puede administrar tan esporádicamente como semanal o bisemanalmente o de forma fraccionada en dosis más bajas y administrarse de forma diaria, semi-semanal, etc. para mantener un nivel de dosis eficaz. Una dosis diaria adecuada del antagonista de receptor-κ selectivo consiste en menos de aproximadamente 80 ng por kg de peso corporal. Alternativamente, la dosis diaria de un antagonista de receptor-κ selectivo puede ser inferior a aproximadamente 50 ng por kg de peso corporal, menos de aproximadamente 25 ng por kg de peso corporal o menos de aproximadamente 20 ng por kg de peso corporal.

La dosis del agente insulínogénico variará dependiendo del estado del enfermo y otros factores médicos relevantes que modifiquen la actividad del agente insulínogénico o la respuesta del enfermo. Por ejemplo, la dosis específica de un paciente en particular depende de la gravedad de la intolerancia a la glucosa, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, la dieta, la posología y el modo de administración, la velocidad de excreción y los medicamentos utilizados en combinación. La dosis inicial puede ser más alta, seguida de dosis de mantenimiento más bajas. La dosis puede formularse para una liberación prolongada, y administrarse de forma tan esporádica como semanal o bisemanalmente, o de forma fraccionada en dosis más bajas y administrarse diariamente, semi-semanalmente, semanalmente, etc. para mantener el nivel de dosis eficaz. Las personas especializadas en la técnica sabrán cómo determinar la dosis apropiada del agente insulínogénico.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular de los artículos “un”, “una” y “el” “la” incluyen los determinantes en plural a no ser que el contenido lo indique claramente de otra forma. Debe señalarse igualmente que la conjunción “o” se emplea generalmente para que se incluya en su sentido “y/o” a no ser que el contenido lo indique claramente de otra forma. Todas las publicaciones, patentes o solicitudes de patente a las que se remite en la presente memoria descriptiva son indicativas del nivel de experiencia habitual en la técnica que concierne a la presente invención.

Asimismo, debe entenderse de manera específica que los intervalos numéricos citados en el presente documento incluyen todos los valores entre el valor más bajo y el valor más alto, es decir, se debe considerar como expresamente indicados en la presente solicitud todas las posibles combinaciones de los valores numéricos comprendidos entre el valor más alto y el valor más bajo enumerados. Por ejemplo, si se indica un intervalo de concentración como de 1 % a 50 %, se pretende que valores como 2 % a 40 %, 10 % a 30 %, o 1 % a 3 %, etc. queden expresamente enumerados en la presente memoria descriptiva. Así pues, a modo de ejemplo también, si se indica una dosis como menos de aproximadamente 250 ng/kg de peso corporal, se pretende que queden expresamente enumerados en la presente memoria descriptiva valores como de 50 a 200 ng por kg de peso corporal y de 100 a 200 ng por kg de peso corporal. Éstos son únicamente ejemplos de lo que se pretende específicamente.

La presente invención quedará explicada con mayor profundidad con los siguientes ejemplos, que no han de interpretarse como exhaustivos del alcance de la presente invención.

**Ejemplo 1. Evaluación de la glucemia en un ser humano**

Se llevó un seguimiento del perfil de glucemia diario de un enfermo de sexo masculino con diabetes tipo 2 [no dependiente de insulina] en primera fase durante periodos prolongados de administración de naltrindol guanidinilado (GNTI). En la Tabla 1 se muestra un resumen de la lectura de glucemia.

**Tabla 1**

<b>Resumen</b>	
Media, mg/dl	92
Glucemia máxima, mg/dl	127
Glucemia mínima, mg/dl	61
Desviación típica, mg/d	14
Número de lecturas de la glucosa	227
Días cubiertos	15
Número de días sin pruebas	0
Media de lecturas al día	15,1
Lecturas de glucosa borradas	0
Lecturas de control	13
Lecturas de control borradas	0
Media de disparos de insulina diarios registrados con todos los días cubiertos:	0,0
con los días con registros de insulina:	0,0

Se administró una dosis de aproximadamente 70 ng/kg. Se midió la glucemia de los enfermos (G) en mg/dl en los intervalos de tiempo que se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2**

	Total	Temprano	Mañana	Mediodía	Tarde	Noche
Intervalo de tiempo		00:00 04:59	05:00 10:59	11:00 14:59	15:00 18:59	19:00 23:59
Media, mg/dl	<b>92</b>	79	90	92	91	95
Desv. típica mg/dl	<b>14</b>	3	12	14	13	15
Número de lecturas	<b>227</b>	4	65	56	44	58
Muy altas, > 300						
Altas, 156 - 300						
Según objetivo, 65 - 155	<b>98 %</b>	100 %	97 %	98 %	100 %	97 %
Bajas, 51- 64	<b>2 %</b>		3 %	2 %		3 %
Muy bajas, < 51						

5 Las figuras 1-3 ilustran las lecturas de glucemia a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, una semana modal y un día modal. El intervalo de glucemia objetivo fue 65-155 mg/dl. En la Tabla 3 queda ilustrado que el 98 % de las lecturas estuvieron dentro del intervalo objetivo. El 2 % restante de las lecturas cayó por debajo del intervalo objetivo y cayó entre 51 y 64 mg/dl. Adviértase que ninguna de estas lecturas estuvo en el intervalo hipoglucémico.

**Tabla 3**

Lectura/Intervalo		
Intervalos de glucosa, mg/dl	Número	Porcentaje
Muy alto (301 - 601)	0	0 %
Alto (156 - 300)	0	0 %
Objetivo (65 - 155)	222	98 %
Bajo (51 - 64)	5	2 %
Muy bajo (0 - 50)	0	0 %

10 Las figuras 1-3 ilustran las lecturas de glucemia de los enfermos a lo largo de un periodo de tiempo, una semana modal y un día modal. En consecuencia, se tomaron 227 lecturas de glucemia, con una media de 92 mg/dl durante un período de 15 días. El 98 % de las lecturas quedaron en el intervalo comprendido entre 65 y 127 mg/dl, y un 2 % entre 61 y 65, lo que representa un diferencial global estrecho. Estos datos ilustran la secreción de insulina dependiente de glucosa, una de las características del tratamiento dirigido a incretina mediada por GNT1 de enfermos con diabetes mellitus tipo 2.

15

En la tabla 4 se ilustran las estadísticas de la glucemia por día de la semana. Estos ilustran que la administración de GNTI una vez a la semana sirvió para mantener los niveles de glucemia dentro del intervalo objetivo.

**Tabla 4**

	Estadísticas de glucemia según día de la semana, mg/dl								
	Días semana	Fines de semana	Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
Media, mg/dl	92	<b>92</b>	92	87	88	94	96	<b>92</b>	<b>92</b>
Desv. típica, mg/dl	15	<b>12</b>	11	17	15	14	15	<b>10</b>	<b>13</b>
Número de lecturas	148	<b>79</b>	30	23	28	36	31	<b>32</b>	<b>47</b>
Muy altas, > 300	97	<b>100</b>	100	87	93	100	100	<b>100</b>	<b>100</b>
Altas, 156 - 300									
Según objetivo, 65 - 155 (as %)									
Bajas, 51 - 64 (as %)	3			13	7				
Muy bajas, < 51									

25 Se llevó un seguimiento también del peso del enfermo de sexo masculino con diabetes mellitus tipo 2 en primera fase durante periodos de tiempo prolongados de administración de GNTI, con un descenso desde un índice de masa corporal (IMC) de 25 a un IMC medio de 22,8, que corresponde a una reducción del 9 %.

**Ejemplo 2: Evaluación de glucemia en monos Rhesus**

5 Se llevó un seguimiento de una cohorte de monos rhesus que tenían grados en aumento progresivo de tolerancia a la glucosa alterada siguiendo un régimen de dosis oral de GNTI de 86 ng/kg de peso corporal. Se tomaron las lecturas basales de glucemia (G), el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y los triglicéridos (TG) el Día 0. En la Tabla 5 se muestran las lecturas basales el Día 0 y los resultados de la segunda lectura el Día 8 de G, HDL-C y TG.

**Tabla 5**

Animal	Secuencia	Dosis oral GNTI	G mg/dl	HDL-C mg/dl	TG mg/dl
r89163	Referencia basal		65	64	59
	Day 0	86 ng/kg			
	Day 8		63	84	60
	<i>cambio</i>		(-3 %)	(+) 31 %	(--)
r98068	Referencia basal		71	81	<45
	Day 0	86 ng/kg			
	Day 8		51	85	<45
	<i>Cambio</i>		(-) 29 %	(+) 5 %	(--)
r96027	Referencia basal		74	44	112
	Day 0	86 ng/kg			
	Day 8		53	46	89
	<i>Cambio</i>		(-) 28 %	(+) 10 %	(-) 10 %
r00072	Referencia basal		80	48	<45
	Day 0	86 ng/kg			
	Day 8		67	61	<45
	<i>Cambio</i>		(-) 16 %	(+) 27 %	(--)
r01078	Referencia basal		81	51	<45
	Day 0	86 ng/kg			
	Day 8		56	63	<45
	<i>Cambio</i>		(-) 30 %	(+) 24 %	(--)

10 El efecto de GNTI se observó enseguida en el cambio de glucemia y lipidemia. El sujeto r89163 presentó un nivel de glucemia basal de 65, es decir, un nivel de glucemia en ayunas “normal para un mono rhesus. Los 4 sujetos de la cohorte restantes, es decir, r98060, r96027, r00072, r01078, presentaron niveles de glucemia basales que oscilaron entre 71 y 81 y fueron considerados como afectados de tolerancia a la glucosa alterada. El día 8, los sujetos que tenían tolerancia a la glucosa alterada presentaron un descenso de la glucemia en un intervalo de 16 % a 30 % con una media de 26 %. En comparación, el sujeto con la glucosa “normal” (r89163), que recibió la misma dosis de GNTI  
 15 presentó un descenso de los niveles de glucemia del 3 % solamente y en un modo dependiente de glucosa, un rasgo característico de la acción de incretina fisiológica. El sujeto con lípidos “normales” (r98068) presenta un aumento de los niveles de lípidos HDL-C de un 5 % solamente, mientras que los cuatro sujetos dislipidémicos (r89163, r96027, r00072, r01078) presentaron un aumento de HDL-C en el intervalo de 10-31 %, con una media de  
 20 23 %.

**Ejemplo 3: Desarrollo de Pruebas de tolerancia a la comida (PTC)**

25 Para determinar el efecto de la secreción de insulina en primera fase fisiológico, se desarrolló una prueba de tolerancia a la comida (PTC). La prueba de tolerancia a la comida supuso la administración oral de nutrientes con el alimento dentro de unas proporciones adecuadas de hidratos de carbono, proteínas y grasas. Las proporciones utilizadas para el ejemplo dado fueron 70 % de hidratos de carbono, 8 % de proteínas y 2 % de grasas. Antes de la administración de una PCT a un sujeto r89163, se tomaron las lecturas basales de glucemia, insulina y glucagón, tal como se observa en la Tabla 6. Tras la administración de la PCT, se tomaron las mismas lecturas en momentos  
 30 puntuales de 3-9 minutos para determinar la secreción de insulina en primera fase y la subsiguiente reducción de la glucemia. Se determinó que aparecía un ligero aumento de la secreción de insulina en primera fase dependiente en la concentración de insulina, normalmente a los 5 minutos tras la administración de PCT, seguido del correspondiente descenso de la glucemia a los 7 minutos. Asimismo, un ligero descenso de los niveles de glucagón estuvo acompañado de secreción de insulina en primera fase a los 5 minutos. La PCT sirve como corolario de la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT) y mide mejor la secreción de insulina en primera fase ya que  
 35 la administración oral de nutrientes tiene un efecto más directo sobre el efecto de incretina.

Tabla 6

Animal	Puntos en el tiempo de la prueba	Fármaco	Categoría de la comida de la prueba HC/P/G (%)	G Mg/dl	Insulina microU/ml	GIP Pg/ml	GLP-1 Pmol/l	Glucagón Pg/ml	Cambio glucagón T0-T60/120
R89163		Ninguno	70/8/22						
	T-0			69,8	24,43			506,96	
	Prueba de administración de comida								
	T-3			73,3	15,17			506,86	
	T-4			73,3	28,85			517,64	
	TP5/Ins.			76,7	34,63			480,54	
	T-6			76,1	32,8			456,43	
	TP7/BG			74,3	32,02			430,75	
	T-8			75,5	24,81			448,98	
	T-9			75,6	24,73			481,24	



**Ejemplo 4: Aplicación de la prueba de tolerancia a comida**

5 En la Tabla 7 se ilustra la administración de la PCT a dos monos Rhesus categorizados como metabólicamente "normales" o basados en valores de glucemia "normales". Se administró a los monos una dieta de 55-60 % de hidratos de carbono, 15-25 % de proteínas y 15-30 % de grasas. Se tomaron las lecturas de la glucemia, insulina y glucagón en los puntos en el tiempo 0, 5, 7, 60 y 120 minutos. Adicionalmente, en los mismos puntos en el tiempo, se midieron las hormonas incretina, GIP y GLP.1 para medir más directamente el efecto incretina. El sujeto r98038, se observa un significativo aumento de la insulina y una caída concurrente en el punto de tiempo 5, tal como se esperaba. Una hora después de la administración de PCT, se observaron aumentos muy significativos de insulina, GIP y GLP-1 en el sujeto r98038, acompañados otra vez de descensos consecutivos en glucagón. La comparación de la glucemia en los puntos en el tiempo 0 y 120 minutos ilustra que se recuperó la función metabólica normal en los niveles de glucemia del sujeto a los 120 minutos de administración PCT.

15 En contraposición, el sujeto r91081 a juzgar por el nivel de glucemia basal aparece como un sujeto metabólico "normal". No obstante, la secreción de insulina en primera fase característica en el punto de tiempo 5 tras la administración de PCT no presenta, igual que en el punto en el tiempo 7, un descenso de glucemia. Los análisis posteriores muestran que a los 120 minutos tras la administración de PCT, los valores de glucemia y glucagón fueron notablemente más altos que las lecturas de referencia. Estos resultados contradicen los resultados para un sujeto r98038 "normal", e indican claramente un control metabólico alterado que no fue discernible del valor de glucemia en ayunas.

20

Tabla 7

Animal	Puntos en el tiempo de la prueba	Fármaco	Categoría comida de la prueba HC/P/G (%)	G Mg/dl	Insulina microU/ml	GIP Pg/ml	GLP-1 Pmol/l	Glucagón Pg/ml	Cambio glucagón T0-T60/120
r98038		Ninguno	74/6/20						
	TP 0 min			58,15	15,68	<8	12,8	180,79,	
	TP 5 min,			70,	25,52,	<8,	13,6	145,5	
	TP 7 min			71,15	17,16	<8	11,3	243,26	
	TP 60 min			53,7	108,56	640	26,6	182,7	(+) 1%
	TP120 min			56,3	43,97	560	34,9	138,22	(-) 23%
r91081		Ninguno	70/8/22						
	TP 0 min			56, 15	24,71	175	196	99,8	
	TP 5 min			63,05	32,44	160	178	95,4	
	TP 7 min			64,5	59,48	150	146	90,51	
	TP 60 min			63,85	111,1	950	141	114,49	(+) 14,7%
	TP120 min			78,15	202,29	950	124	145,32	(+) 45,6%

**Ejemplo 5**

5 En la tabla 8 se ilustra el efecto de GNTI sobre el control fisiológico de los niveles de glucagón. Se tomaron el Día 1 las lecturas basales de glucemia, insulina, glucagón, GIP y GLP-1 en monos Rhesus con alteraciones metabólicas tal como se determinó a través de la administración de la PCT. Las dosis *in situ* acumulativas de 45 ng/kg y 95 ng/kg fueron activas el día 5 y el día 7, respectivamente, durante la administración de la PCT. Se tomaron las lecturas de la glucemia, insulina, glucagón, GIP y GLP-1 en los puntos en el tiempo 0, 60 minutos y 120 minutos. Tal como se ilustra en la tabla 8, ambas dosis tuvieron como resultado un notable descenso de glucagón tanto en el punto en el tiempo de 60 minutos como en el de 120 minutos. Tal como se ilustra en la tabla 8, ambas dosis tuvieron como resultado un notable descenso de glucagón en ambos puntos en el tiempo de 60 y 120 en todos los sujetos sometidos a la prueba. La comparación con el sujeto no tratado r91081, en la tabla 7, demuestra también un notable descenso de glucagón.

10

Tabla 8

Animal	Puntos en el tiempo de la prueba	Fármaco	Categoría comida de la prueba HC/P/G (%)	G Mg/dl	Insulina microU/ml	GIP Pg/ml	GLP-1 Pmol/l	Glucagón Pg/ml	Cambio glucagón T0-T60/120
r96022									
Día 1	referencia basal	Sin fármaco		64	16	25	13	394	
Día 5	TP 0 min	45 ng/kg	73/9/18	51	14	8	11	411	
	TP 60 min			64	122	650	31	267	-35%
	TP120 min			67	200	n/a	31	261	-36%
	Día 7 TP 0 min	95 ng/kg	74/7/19	56	14	30	28	472	
	TP 60 min			70	100	675	35	240	-49%
	TP120 min			63	54	675	n/a	271	-43%
rh2251									
Día 1	Referencia basal	Sin fármaco		76	11	140	13	377	
Día 5	TP 0 min	45 ng/kg	73/9/18	83	57	50	34	411	
	TP 60 min			98	396	640	83	366	-11%
	TP120 min			78	249	760	82	249	-39%
Día 7	TP 0 min	95 ng/kg	75/6/19	82	71	25	60	487	
	TP 60 min			106	401	675	n/a	351	-28%
	TP120 min			95	307	775	223	267	-45%
rh2258									
Día 1	Referencia basal	Sin fármaco		74	15	n/a	10	316	
Día 5	TP 0 min	45 ng/kg	74/8/18	69	23	n/a	19	302	
	TP 60 min			70	145	320	49	172	-43%
	TP120 min			76	137	775	79	122	-60%
Día 7	TP 0 min	95 ng/kg	74/7/19	73	30	20	67	293	
	TP 60 min			69	54	75	60	107	-63%
	TP120 min			86	71	240	77	108	-63%

Las cláusulas que se enumeran a continuación, que describen los aspectos de las propuestas de los autores de la invención, forman parte de la descripción.

- 5 1. Un método para tratar síndrome metabólico que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 2. Un método para tratar diabetes mellitus tipo 2 que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 3. Un método para tratar obesidad, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 4. Un método de tratamiento de dislipidemia aterogénica, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 5. El método de las cláusulas 1-4 en el que la cantidad eficaz del antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo actúa para restaurar el efecto incretina en un sujeto que lo necesita.
- 30 6. El método de las cláusulas 1-4 en el que la cantidad eficaz del antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo restaura el control fisiológico de los niveles de glucagón en un sujeto que lo necesita.
- 35 7. El método de las cláusulas 1-4 en el que la cantidad eficaz del antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo restaura la secreción de insulina en primera fase en un sujeto que lo necesita.
- 40 8. El método de las cláusulas 1-4 en el que la cantidad eficaz del antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo restaura la secreción de insulina dependiente de glucosa fisiológica en un sujeto que lo necesita.
- 45 9. Un método para restaurar el efecto incretina en un sujeto que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 10. Un método para restaurar el control fisiológico de los niveles de glucagón en un sujeto que comprende la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectiva, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 11. Un método para restaurar la secreción de insulina en primera fase en un sujeto que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 12. Un método para restaurar la secreción de insulina dependiente de glucosa fisiológica en un sujeto que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un antagonista de receptor- $\kappa$  selectivo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 13. El método de las cláusulas 1-4 y 9-12, en el que el antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo es GNTI.
14. El método de las cláusulas 1-4 y 8-13, en el que el antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo se administra semanal o diariamente.
15. El método de las cláusulas 1-4 y 8-14, en el que el antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo se administra semanalmente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 30 ng y aproximadamente 300 ng por kg de peso corporal.
16. El método de las cláusulas 1-4 y 8-14, en el que el antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo se administra diariamente en una cantidad de aproximadamente 80 ng por kg de peso corporal.
17. El método de las cláusulas 1-4 y 8-16, en el que el antagonista del receptor- $\kappa$  selectivo se administra por vía sublingual, oral, enteral, parenteral, tópica, sistémica o se inyecta por vía intravascular, subcutánea, peritoneal.
18. El método de las cláusulas 1-4 y 8-17, que comprende además la coadministración de una cantidad eficaz de un agente insulínogénico.

19. El método de la cláusula 18, en el que el agente insulinogénico es una composición de liberación prolongada.
20. El método de las cláusulas 1-4 y 8-19, en el que no se administra un agonista  $\mu$ .

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un antagonista de receptor-κ selectivo para su uso en un método de tratamiento de un síndrome metabólico, en donde no se co-administra un agonista μ y en donde el antagonista del receptor-κ selectivo se caracteriza por su relación de selectividad  $K_e$  de antagonismo μ/κ, siendo la relación superior a 35.
- 10 2. El antagonista de receptor-κ selectivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el síndrome metabólico se selecciona entre:  
(a) diabetes mellitus tipo 2;  
(b) obesidad; y  
(c) dislipidemia aterogénica.
- 15 3. El antagonista de receptor-κ selectivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que actúa para restaurar:  
(a) el efecto incretina;  
(b) el control fisiológico de los niveles de glucagón;  
20 (c) la secreción de insulina en primera fase; o  
(d) la secreción de insulina dependiente de glucosa fisiológica.
- 25 4. El antagonista del receptor-κ selectivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es GNTI.
5. El antagonista del receptor-κ selectivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se administra semanal o diariamente.
- 30 6. El antagonista del receptor-κ selectivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se administra semanalmente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 30 ng y aproximadamente 300 ng por kg de peso corporal.
- 35 7. El antagonista del receptor-κ selectivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se administra diariamente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 8 ng y aproximadamente 80 ng por kg de peso corporal.
- 40 8. El antagonista del receptor-κ selectivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se administra por vía sublingual, oral, enteral, parenteral, tópica, sistémica o se inyecta por vía intravascular, subcutánea, peritoneal.
9. Un antagonista del receptor-κ selectivo de acuerdo con la reivindicación 1, careciendo el antagonista del receptor-κ sustancialmente de actividad en el sistema nervioso central (SNC).

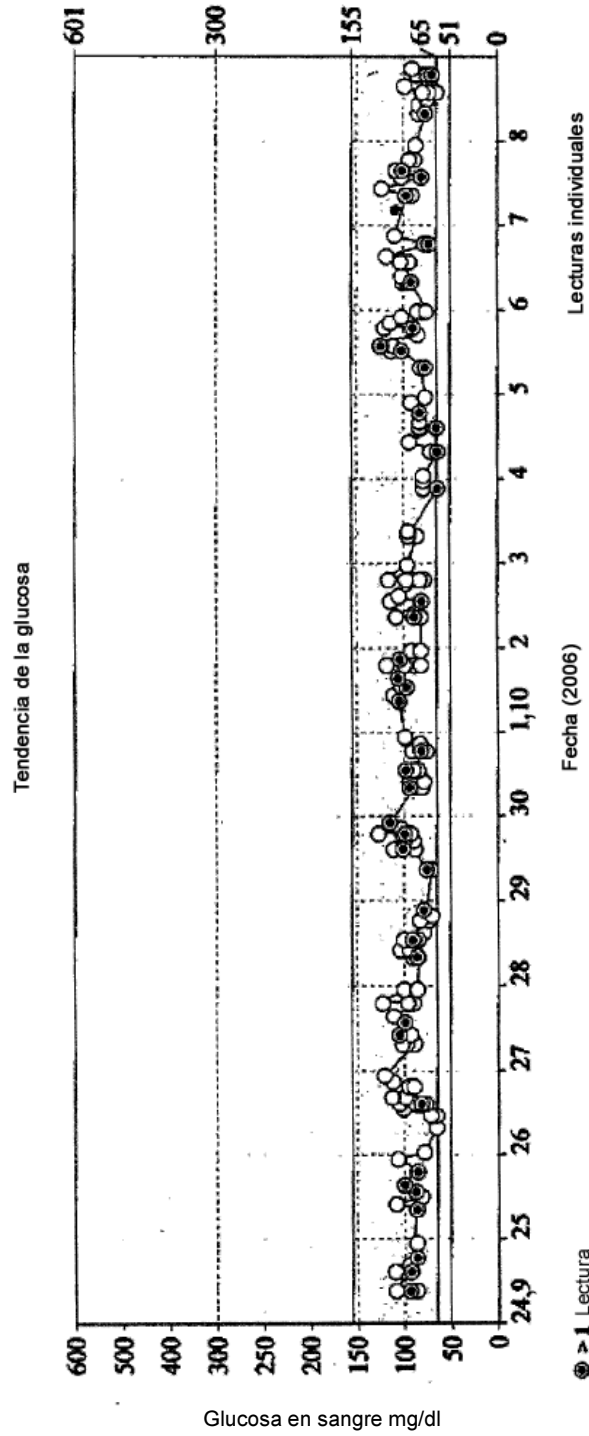


FIG. 1



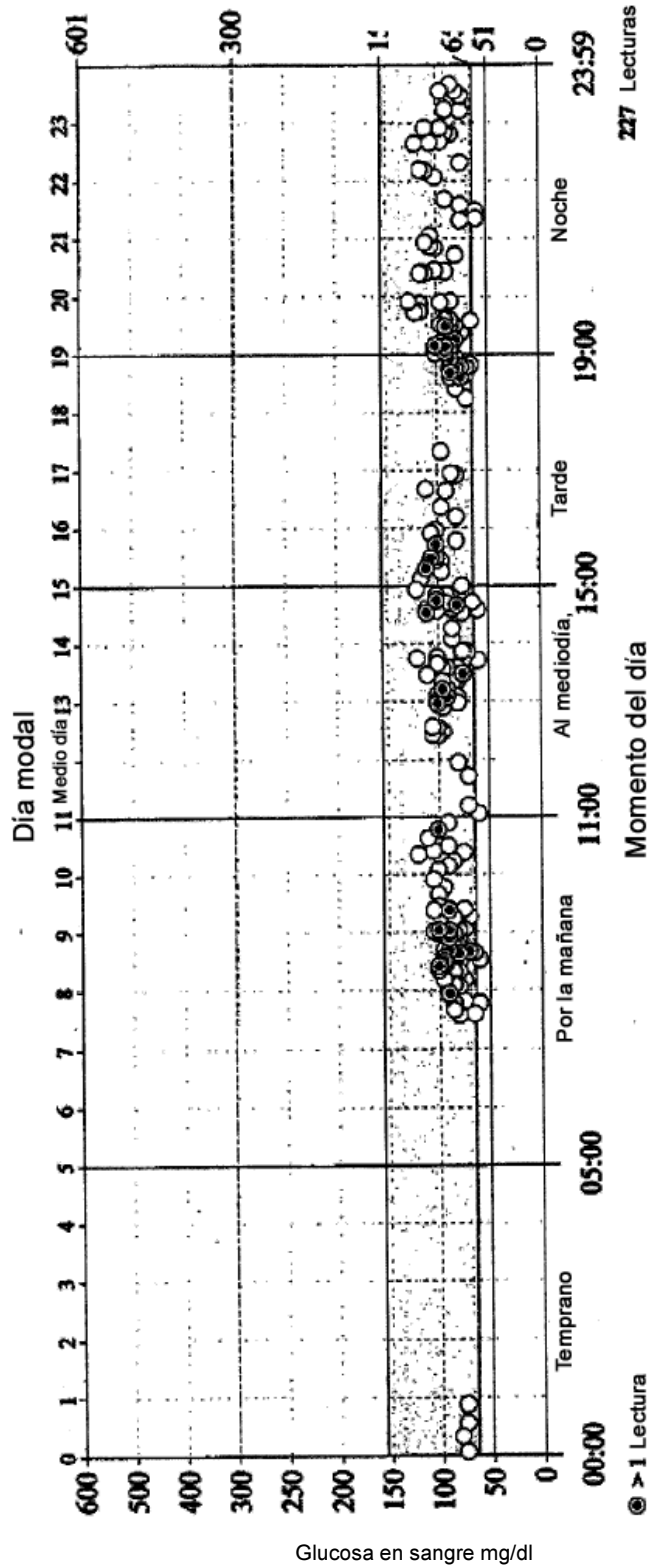


FIG. 2

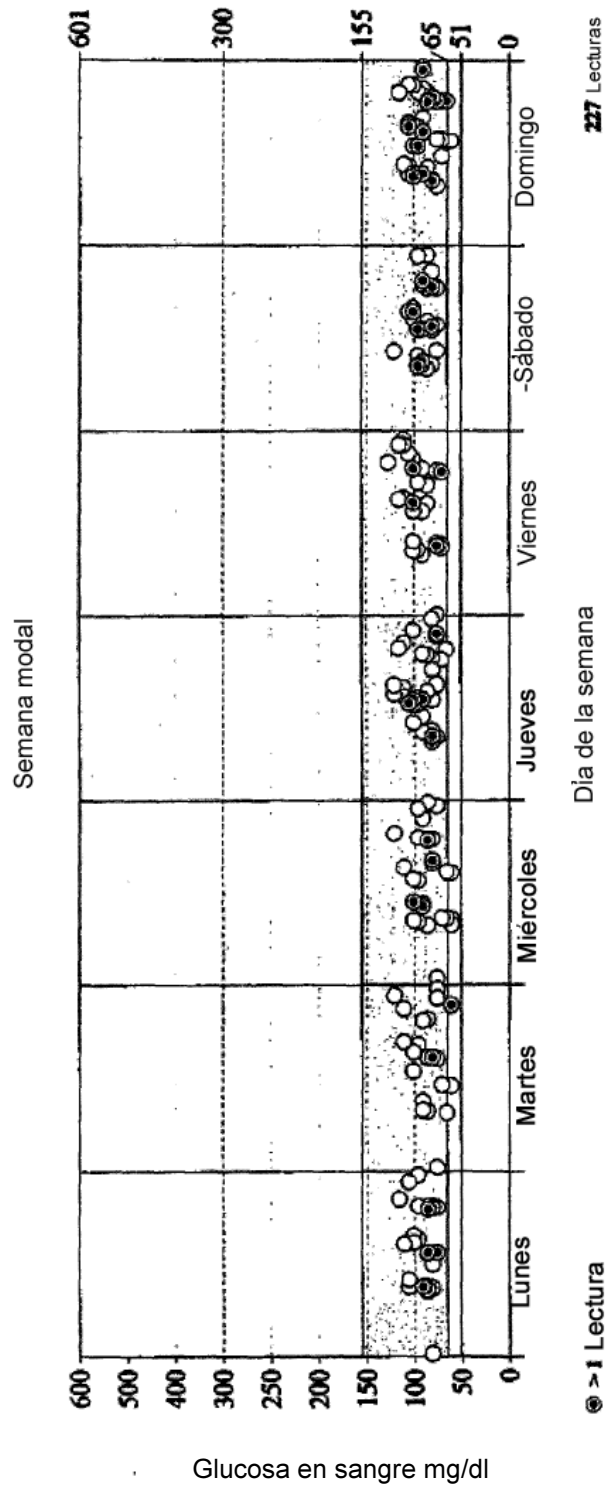


FIG. 3