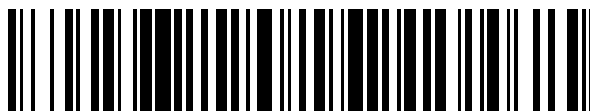


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 223**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4525 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2015 PCT/US2015/059050**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16073615**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2015 E 15856306 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020 EP 3215154**

54 Título: **Sales y composiciones útiles para tratar enfermedades**

30 Prioridad:

07.11.2014 US 201462076884 P

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

15.10.2020

73 Titular/es:

REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA (50.0%)

**600 McNamara Alumni Center, 200 Oak St. SE
Minneapolis, MN 55455, US y
PORTOGHESE, PHILIP (50.0%)**

72 Inventor/es:

PORTOGHESE, PHILIP

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 787 223 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

Sales y composiciones útiles para tratar enfermedades

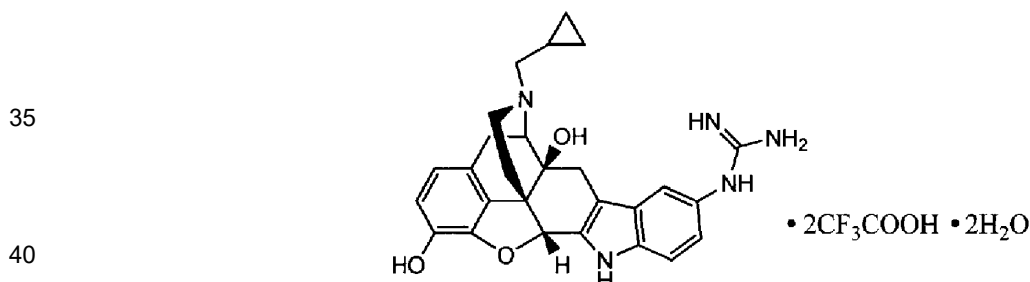
5 Antecedentes

Los péptidos opioides endógenos están implicados en la mediación o modulación de una variedad de procesos fisiológicos de mamíferos, muchos de los cuales son imitados por opiáceos u otros ligandos opioides no endógenos. Algunos de los efectos que se han sugerido incluyen analgesia, tolerancia y dependencia, apetito, función renal, motilidad gastrointestinal, secreción gástrica, aprendizaje y memoria, enfermedades mentales, convulsiones epilépticas y otros trastornos neurológicos, respuestas cardiovasculares y depresión respiratoria (ver G. T. Shearman y otros J. Pharmacol. Exp. Ther., 243, 591-597, 1987).

El hecho de que los efectos de los opioides endógenos y exógenos estén mediados por al menos tres tipos diferentes de receptores opioides aumenta la posibilidad de que los ligandos agonistas o antagonistas opioides exógenos altamente selectivos puedan tener aplicaciones terapéuticas. Por lo tanto, si un ligando actúa en un solo tipo o subtipo de receptor opioide, los posibles efectos secundarios mediados por otros tipos de receptores opioides pueden minimizarse o eliminarse.

Las selectividades de los antagonistas opioides prototípicos del receptor delta (naltrindol, patente de Estados Unidos núm. 4,816,586) y receptor kappa (norbinaltorfimina, nor-BNI, patente de Estados Unidos 4,649,200) se han atribuido a la presencia de "imitadores de direcciones" no peptídicos que portan una relación funcional con motivos clave en las direcciones putativas delta y kappa de los péptidos opioides endógenos, dinorfina-A y encefalina, respectivamente. P. S. Portoghese y otros J. Med. Chem. 1993, 36, 179-180 y patente de Estados Unidos núm. 5,457,208 informaron una serie de análogos de NTI en los que la posición C5' del anillo benzenoide indólico se sustituye con un colgante de alquil amidina.

La patente de Estados Unidos 6,500,824 analiza una serie de compuestos que se informa que tienen actividad como antagonistas del receptor kappa y que son útiles para tratar afecciones en donde se indica el antagonismo de los receptores kappa. Un compuesto específico preparado en la misma es el compuesto ditrifluoroacetato de 5'-guanidinil-17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5-a-epoxi-3,14-dihidroxiindolo[2',3':6,7]-morfinano deshidratado (Ejemplo 1 en la misma):



Actualmente, la sal de bis-hidrocloreto correspondiente (bis-hidrocloreto de GNTI) está en desarrollo para el tratamiento de la diabetes tipo 2. A pesar de esto, actualmente existe la necesidad de compuestos y composiciones que sean más eficaces y/o que tengan una mayor estabilidad que la sal bis-hidrocloreto de GNTI.

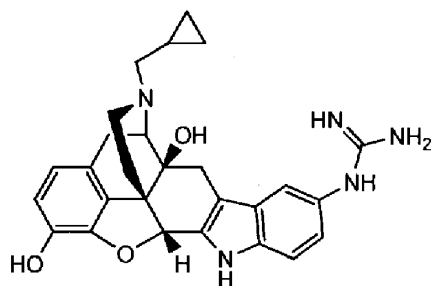
Se ha informado que el ácido lipoico (LA) reduce la glucosa en animales experimentales. Adicionalmente, existen datos clínicos limitados que demuestran que LA puede mejorar la utilización de glucosa en individuos con diabetes tipo 2. Un ensayo clínico en 13 pacientes con diabetes tipo 2 encontró que una infusión intravenosa única de LA mejoró la disposición de glucosa estimulada por insulina en un 50 % en comparación con una infusión de placebo (Jacob S, Henriksen y otros, Arzneimittelforschung, 1995, 45(8), 872-874). En un estudio piloto no controlado de 20 pacientes con diabetes tipo 2, la infusión intravenosa de LA durante diez días también mejoró la sensibilidad a la insulina cuando se midió 24 horas después de la última infusión (Jacob S, Henriksen y otros, Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996, 104(3), 284-288). Un estudio controlado con placebo de 72 pacientes con diabetes tipo 2 descubrió que la administración oral de LA mejoró la sensibilidad a la insulina en un 25 % después de cuatro semanas de tratamiento (Jacob S, Rett y otros, Biofactors, 1999, 10(2-3), 169-174; y Ziegler D. Treat Endocrinol, 2004, 3(3), 173-189).

Resumen

Se ha identificado una composición que comprende el compuesto GNTI y ácido lipoico; esta composición es eficaz en el tratamiento de la diabetes.

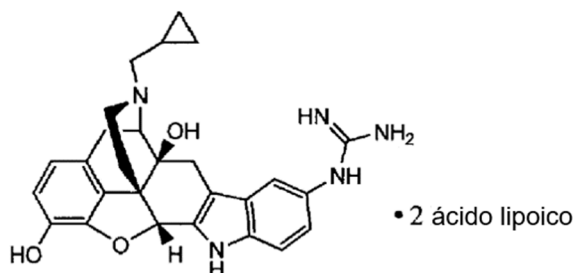
La invención proporciona una sal de ácido lipoico de un compuesto de la fórmula (I):

65



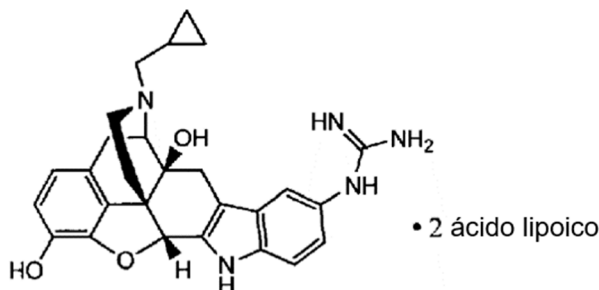
(I).

La invención también proporciona una sal de la fórmula (II):



(II).

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y una sal de la fórmula (II):



(II).

Adicionalmente, la invención describe un método terapéutico para prevenir o tratar una afección o síntoma patológico en un mamífero, tal como un ser humano, en donde la actividad del receptor kappa está implicada y se desea el antagonismo de los receptores kappa que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de una sal de la invención o una composición de la invención.

La invención proporciona la sal de la invención o una composición de la invención para usar en terapia médica (preferentemente para usar en el tratamiento de afecciones en donde se indica el antagonismo de los receptores kappa, *por ejemplo* para la supresión del apetito, como un antipsicótico, o para tratar la parálisis debido a una lesión de la médula espinal isquémica), así como también el uso de la sal de la invención o una composición de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o síntoma en un mamífero, tal como un ser humano, en donde se indica el antagonismo de los receptores kappa.

Adicionalmente, la invención describe un método terapéutico para prevenir o tratar una enfermedad, incluida pero sin limitarse a, la diabetes (*por ejemplo* diabetes tipo 2) en un mamífero, tal como un ser humano, que comprende administrar al mamífero, una cantidad efectiva de una sal de la invención o una composición de la invención.

La invención proporciona una sal de la invención o una composición de la invención para el tratamiento terapéutico o profiláctico de la enfermedad (*por ejemplo* diabetes tipo 2), así como también el uso de la sal de la invención o una composición de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad (*por ejemplo* diabetes tipo 2) en un mamífero, tal como un ser humano.

La invención también describe nuevos procesos e intermediarios descritos en la presente descripción que son útiles para preparar una composición o una sal de la invención.

- 5 La sal de la invención tiene ventajas sobre el bis-clorhidrocloruro de GNTI para tratar la diabetes tipo 2, que incluye la presencia de ácido lipoico, que tiene actividad como un modulador de la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

Breve descripción de las figuras

- 10 La Figura 1 Muestra una comparación de los datos para GNTI·2HCl y GNTI·2LA en un ensayo de movimiento de cola cuando se administran I.T.
La Figura 2 Muestra una comparación de los datos para GNTI·2HCl y GNTI·2LA en un ensayo de movimiento de cola cuando se administran I.C.V.

- 15 Descripción detallada

- 20 Todas las referencias a la Tabla Periódica de los Elementos se refieren a la Tabla Periódica de los Elementos publicada y con derechos de autor por CRC Press, Inc., 1990. Además, cualquier referencia a un Grupo o Grupos deberá ser al Grupo o Grupos reflejados en esta Tabla Periódica de los Elementos mediante el uso del sistema IUPAC para numerar grupos. A menos que se indique de lo contrario, implícito desde el contexto, o habitual en la técnica, todas las partes y por cientos se basan en el peso y todos los métodos de prueba son actuales a la fecha de presentación de esta descripción. Para los fines de la práctica de patentes de Estados Unidos, el contenido de cualquier patente, solicitud o publicación de patente referenciada se incorpora como referencia en su totalidad (o su versión estadounidense equivalente se incorpora como referencia) especialmente con respecto a la descripción de técnicas sintéticas, productos y diseños de procesamiento, polímeros, catalizadores, definiciones (en la medida en que no sean inconsistentes con ninguna definición específicamente proporcionada en esta descripción), y conocimiento general en la técnica.

- 30 Los intervalos numéricos en esta descripción son aproximados, y por lo tanto pueden incluir valores fuera del intervalo a menos que se indique de otra forma. Los intervalos numéricos incluyen todos los valores desde y que incluyen los valores inferiores y los superiores, en incrementos de una unidad, siempre y cuando exista una separación de al menos dos unidades entre cualquier valor inferior y cualquier valor superior. Como un ejemplo, si una propiedad de composición, física o de otro tipo, tal como, por ejemplo, el peso molecular, la viscosidad, el índice de fusión *etc.*, es de 100 a 1000, la intención es que todos los valores individuales, tales como 100, 101, 102, *etc.*, y los subintervalos, tales como 100 a 144, 155 a 170, 197 a 200, *etc.*, se enumeran expresamente. Para los intervalos que contienen valores que son menores que uno o que contienen números fraccionarios mayores que uno (*por ejemplo*, 1,1, 1,5, *etc.*), una unidad se considera que es 0,0001, 0,001, 0,01 o 0,1, según sea apropiado. Para los intervalos que contienen números de un solo dígito menores que diez (*por ejemplo*, 1 a 5), típicamente una unidad se considera que es 0,1. Estos son solamente ejemplos de lo que se pretende específicamente, y todas las combinaciones posibles de los valores numéricos entre el valor inferior y el valor superior enumerados, deben considerarse expresamente indicados en esta descripción. Se proporcionan intervalos numéricos dentro de esta descripción para, entre otras cosas, el por ciento en peso de componentes dentro de las composiciones descritas en la presente descripción.

- 45 El término "aproximadamente", como se usa en la presente descripción junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En una modalidad, el término "aproximadamente" se usa en la presente descripción para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una variación del 10 %. Por lo tanto, aproximadamente 50 % incluye el intervalo de 45 %-55 %.

- 50 El término "administrar" se refiere a poner un sujeto en contacto con las composiciones y sales de la invención. La administración puede lograrse *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo, seres humanos. En una modalidad, la invención abarca la administración de las composiciones y sales de la invención a un sujeto.

- 55 Como se usa con respecto a un compuesto químico, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera, el singular incluye todas las formas isoméricas y viceversa (por ejemplo, "hexano", incluye todos los isómeros de hexano individualmente o colectivamente). Los términos "compuesto" y "complejo" se usan indistintamente para referirse a compuestos orgánicos, inorgánicos y organometálicos. El término "átomo" se refiere al componente más pequeño de un elemento independientemente del estado iónico, es decir, si el mismo porta una carga o una carga parcial o está unido a otro átomo.

- 60 "Que comprende", "que incluye", "que tiene" y términos similares no pretenden excluir la presencia de ningún componente, etapa o procedimiento adicional, ya sea que el mismo se describa o no específicamente. Para evitar cualquier duda, todos los procesos reivindicados mediante el uso de la expresión "que comprende" pueden incluir una o más etapas, piezas de equipo o partes de componentes y/o materiales adicionales a menos que se indique lo contrario. Por el contrario, el término "que consiste esencialmente en" excluye del alcance de cualquier recitación subsiguiente de cualquier otro componente, etapa o procedimiento, excepto aquellos que no son esenciales para la operabilidad. La expresión "que consiste en" excluye cualquier componente, etapa o procedimiento no delineado o enumerado específicamente. El término "o", a

menos que se indique de cualquier otra manera, se refiere a los miembros enumerados individualmente, así como también en cualquier combinación.

El término "composición" se refiere a una mezcla o combinación de dos o más componentes.

El término "diabetes" se refiere a un alto nivel de azúcar en la sangre o cetoacidosis, así como también a anomalías metabólicas generales crónicas que surgen de un estado prolongado de alto nivel de azúcar en la sangre o de una disminución de la tolerancia a la glucosa. La "diabetes" abarca las formas de la enfermedad de tipo I y de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM). Los factores de riesgo para la diabetes incluyen los siguientes factores: cintura de más de 40 pulgadas para hombres o 35 pulgadas para mujeres, presión arterial de 130/85 mmHg o más, triglicéridos por encima de 150 mg/dl, glucosa en sangre en ayunas mayor de 100 mg/dl o lipoproteína de alta densidad de menos de 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.

La expresión "diabetes mellitus de tipo 2 en etapa tardía" incluye pacientes con un fracaso de fármacos secundarios, indicación de terapia con insulina y progresión a complicaciones micro y macrovasculares, por ejemplo, nefropatía diabética, enfermedad coronaria (CHD).

La expresión cantidad "efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de una composición se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de la composición o sal para proporcionar el efecto deseado.

El término "hiperinsulinemia" se refiere a un estado en un individuo en el que el nivel de insulina en la sangre es más alto de lo normal.

El término "resistencia a la insulina" se refiere a un estado en el que una cantidad normal de insulina produce una respuesta biológica subnormal con relación a la respuesta biológica en un sujeto que no tiene resistencia a la insulina.

Un "trastorno de resistencia a la insulina" se refiere a cualquier enfermedad o afección que es provocada o contribuida por la resistencia a la insulina. Los ejemplos incluyen: diabetes, obesidad, síndrome metabólico, síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, resistencia a la insulina, presión arterial alta, hipertensión, colesterol alto en sangre, dislipidemia, hiperlipidemia, dislipidemia, enfermedad aterosclerótica que incluye accidente cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria o infarto del miocardio, hiperglucemia, hiperinsulinemia y/o hiperproinsulinemia, tolerancia alterada a la glucosa, liberación retardada de insulina, complicaciones de la diabetes, que incluyen enfermedad coronaria, angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, funciones cognitivas en demencia, retinopatía, neuropatía periférica, nefropatía, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, algunos tipos de cáncer (tales como endometrio, mama, próstata y colon), complicaciones del embarazo, mala salud reproductiva femenina (tales como irregularidades menstruales, infertilidad, ovulación irregular, síndrome de ovario poliquístico (PCOS)), lipodistrofia, trastornos relacionados con el colesterol, tales como cálculos biliares, colecistitis y coledocistitis, gota, apnea obstructiva del sueño y problemas respiratorios, osteoartritis y prevención y tratamiento de la pérdida ósea, por ejemplo, osteoporosis.

La expresión "síndrome metabólico" puede incluir, pero no se limita a, dislipidemia aterogénica, prediabetes, sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus de Tipo 2 e hipertensión esencial. La patogénesis de la obesidad está asociada con otros componentes del síndrome metabólico, por ejemplo, dislipidemia aterogénica e intolerancia a la glucosa, cuya magnitud puede progresar, desde sus etapas iniciales caracterizadas por alteración de la glucosa en ayunas, seguida por tolerancia alterada a la glucosa y culminando en la diabetes mellitus de Tipo 2.

El término "paciente", "individuo", "sujeto" o "huésped" se refiere a un animal ya sea humano o no humano.

El término "prediabetes" es la condición en donde un individuo está predispuesto al desarrollo de la diabetes de tipo 2. La prediabetes amplía la definición de tolerancia alterada a la glucosa para incluir a los individuos con una glucosa en sangre en ayunas dentro del intervalo alto normal de 100 mg/dl (J. B. Meigs y otros Diabetes 2003; 52:1475-1484) e hiperinsulinemia en ayunas (concentración elevada de insulina en plasma). La base científica y médica para identificar la prediabetes como una amenaza grave para la salud se presenta en una Declaración de posición titulada "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" emitido conjuntamente por la Asociación Americana de Diabetes y el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los portadores farmacéuticos estándares, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones tales como emulsión de aceite/agua o agua/aceite y diversos tipos de agentes humectantes. El término también abarca cualquiera de los agentes aprobados por una agencia reguladora del gobierno federal de Estados Unidos o enumerados en la Farmacopea de Estados Unidos para usar en animales, incluidos los seres humanos.

En una modalidad, debe considerarse que la expresión "predispuesto a" se refiere, entre otras cosas, a un perfil genético o relación familiar que se asocia con una tendencia o aumento estadístico en la incidencia, gravedad, etc. de la enfermedad indicada. En una modalidad, la expresión "predispuesto a" se refiere, *entre otros*, a un estilo de vida que está asociado con un mayor riesgo de la enfermedad indicada. En algunas modalidades, debe considerarse que la expresión "predispuesto a" se refiere a *entre otros*, la presencia de biomarcadores que están asociados con la enfermedad indicada,

por ejemplo, en cáncer, la expresión "predispuesto a" el cáncer puede comprender la presencia de precursores precancerosos para el cáncer indicado.

El término "progresión" se refiere a un aumento en el alcance o gravedad, avance, crecimiento o empeoramiento.

El término "recurrencia" se refiere al regreso de una enfermedad después de una remisión.

En algunas modalidades, debe entenderse que la expresión "reducción de la patogénesis" abarca la reducción del daño tisular o daño de órganos asociado con una enfermedad, trastorno o afección particular. En otra modalidad, debe entenderse que la expresión "reducción de la patogénesis" abarca la reducción de la incidencia o gravedad de una enfermedad, trastorno o afección asociada, con eso en cuestión. En otra modalidad, debe entenderse que la expresión "reducción de la patogénesis" abarca la reducción del número de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con lo indicado, o síntomas asociados a las mismas.

El término "tratamiento" se refiere a la progresión retardada, la remisión prolongada, la incidencia reducida o la mejoría de los síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección.

El término "tratar" y sus aspectos incluidos, se refiere a la administración a un sujeto con la enfermedad, trastorno o afección indicada, o en algunas modalidades, a un sujeto predispuesto a la enfermedad, trastorno o afección indicada.

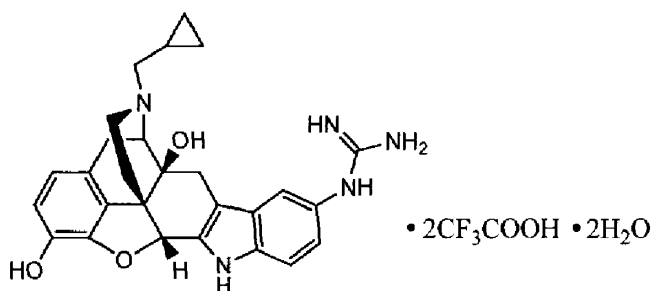
Los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento preventivo así como también el tratamiento remitente de trastornos.

Los términos "reducir", "suprimir" e "inhibir" tienen su significado comúnmente entendido de reducir, disminuir o retardar la incidencia, gravedad o patogénesis de una enfermedad, trastorno o afección. En otra modalidad, los términos "tratar", "reducir", "suprimir" o "inhibir" se refieren a una reducción en la morbilidad, mortalidad o sus combinaciones, en asociación con la enfermedad, trastorno o afección indicada.

El término "manejo del peso" significa controlar el peso corporal y, en el contexto de la presente descripción, se dirige hacia la pérdida de peso y el mantenimiento de la pérdida de peso (también llamado mantenimiento del peso en la presente descripción). Además de controlar el peso corporal, el manejo del peso incluye controlar los parámetros relacionados con el peso corporal, por ejemplo, IMC, por ciento de grasa corporal y circunferencia de la cintura. Por ejemplo, el manejo del peso de un individuo con sobrepeso u obesidad puede significar perder peso con el objetivo de mantener el peso en un intervalo más saludable. Además, por ejemplo, el manejo del peso para un individuo con sobrepeso u obesidad puede incluir perder grasa corporal o circunferencia alrededor de la cintura con o sin pérdida de peso corporal. El mantenimiento de la pérdida de peso (mantenimiento de peso) incluye prevenir, reducir o controlar la ganancia de peso después de la pérdida de peso. Es bien sabido que la ganancia de peso frecuentemente ocurre después de la pérdida de peso. La pérdida de peso puede ocurrir, por ejemplo, por dieta, ejercicio, enfermedad, tratamiento farmacológico, cirugía o cualquier combinación de estos métodos, pero frecuentemente un individuo que ha perdido peso recuperará parte o la totalidad del peso perdido. Por lo tanto, el mantenimiento del peso en un individuo que ha perdido peso puede incluir prevenir la ganancia de peso después de la pérdida de peso, reducir la cantidad de peso ganado después de la pérdida de peso, controlar la ganancia de peso después de la pérdida de peso o ralentizar la velocidad de ganancia de peso después de la pérdida de peso.

Entonces, la expresión "manejo del peso en un individuo que lo necesita" se refiere a un juicio realizado por un profesional de la salud de que un individuo requiere o se beneficiará del tratamiento de manejo del peso. Este juicio se basa en una variedad de factores que se encuentran en el ámbito de la experiencia de un profesional de la salud, pero eso incluye el conocimiento de que el individuo tiene una condición que es tratable por los métodos descritos en la presente descripción.

La patente de Estados Unidos 6,500,824 analiza una serie de compuestos que se informa que tienen actividad como antagonistas del receptor kappa y que son útiles para tratar afecciones en donde se indica el antagonismo de los receptores kappa. Un compuesto específico preparado en la misma es el compuesto ditrifluoroacetato de 5'-guanidinil-17-ciclopropilmetil-6,7-didehidro-4,5- α -epoxi-3,14-dihidroxiindolo[2',3':6,7]-morfinano deshidratado (Ejemplo 1 en la misma):



- El ácido alfa-lipoico, comúnmente conocido como ácido lipoico, tiene una variedad de nombres, incluidos ácido tióctico, ácido 1,2-ditolano-3-pentanoico, ácido 1,2-ditolano-3-valérico, ácido 6,8-tioctico, ácido 5-[3Cl,2-ditolanil)]-pentanoico, ácido delta-[3-(1,2ditiaclopentil)]pentanoico y factor de oxidación de piruvato. El ácido alfa lipoico tiene un centro asimétrico y generalmente se emplea en forma de una mezcla racémica de sus enantiómeros R y S, particularmente en suplementos nutricionales.
- El ácido alfa lipoico (en la presente descripción denominado ácido lipoico) es un antioxidante y es un depurador de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este forma quelatos con los metales y recicla antioxidantes endógenos. El ácido lipoico puede depurar el oxígeno singlete, H_2O_2 , radical hidroxilo, NO y ONOO⁻. La forma reducida del ácido lipoico, ácido dihidrolipoico, puede depurar aún más el O_2 , y radicales peroxi. El ácido lipoico también puede quelar varios cationes divalentes, *por ejemplo*, Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} y Pb^{2+} .
- Por lo tanto, el ácido lipoico puede inhibir la producción inducida por ascorbato de H_2O_2 por Cu^{2+} . El ácido lipoico puede reciclar antioxidantes endógenos, tales como el glutatión (GSH) y la vitamina C. GSH protege los tejidos del estrés oxidativo. El ácido lipoico también puede circular los niveles plasmáticos de lactato y piruvato en pacientes diabéticos. Estrada y otros, (Diabetes. 1996, 45, 1798-1804) informan que el ácido lipoico induce los GLUT (transportadores de glucosa) y absorción de glucosa y esto sugiere que el ácido lipoico también puede estimular la vía de señalización de la insulina.
- Se ha demostrado que la administración de ácido lipoico es activa en modelos de estrés oxidativo incluido el modelo de lesión por isquemia-reperusión. Además, el ácido lipoico puede funcionar como un regulador redox de la tioredoxina y el factor de transcripción NF-kappa B.
- Las sales de la invención pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero, tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración elegida, *es decir*, por vía oral o parenteral, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.
- Las presentes composiciones y sales pueden administrarse sistémicamente, *por ejemplo*, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en tabletas o pueden incorporarse directamente con los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración oral terapéutica, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones contendrán al menos 0,1 % del compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede convenientemente estar entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es de manera que se obtendrá un nivel de dosificación efectivo.
- Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares pueden además contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante, tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante, tal como menta, aceite de menta fresca, o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de cualquier otra manera la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y saborizante tal como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.
- Las composiciones y sales también pueden administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y sus mezclas y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.
- Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un solvente o medio de dispersión líquido que comprenda, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y sus mezclas adecuadas. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo,

- mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede proporcionarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede proporcionarse mediante el uso en las composiciones de agentes de absorción retardada, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.
- Las soluciones inyectables estériles se preparan al incorporar el compuesto activo en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requieran, seguido de la esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones filtradas, previamente esterilizadas.
- Para la administración tópica, las composiciones y sales pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidas. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.
- Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse desde almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes y otros apósitos, o rociarse sobre el área afectada mediante el uso de pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.
- Los espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también pueden emplearse con portadores líquidos para formar pastas untables, geles, pomadas, jabones y similares, para su aplicación directa a la piel del usuario.
- Las dosificaciones útiles de las composiciones y sales pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones efectivas en ratones y otros animales a humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver la patente de Estados Unidos núm. 4,938,949.
- La cantidad de la composición o sal requerida para usar en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y afección del paciente y será finalmente a discreción del médico o clínico.
- La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis simple o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis en sí misma puede dividirse aún más, *por ejemplo*, en una serie de administraciones discretas y poco espaciadas; tales como inhalaciones múltiples de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.
- La capacidad de una composición o sal de la invención para tratar la diabetes de tipo 2 puede determinarse mediante el uso de modelos farmacológicos que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, la capacidad de una composición o sal de la invención para tratar la diabetes de tipo 2 puede determinarse mediante el uso del modelo animal de diabetes de tipo 2 descrito por D. Feliars, y otros, *Kidney International* (2001) 60, 495-504, en el que la cepa de ratón *db/db* se usa como un modelo de diabetes de tipo 2, y su compañero de camada magra como control (Jackson Labs, Bar Harbor ME, Estados Unidos). Su fenotipo consiste en obesidad, resistencia a la insulina y diabetes, similar a la diabetes de tipo 2 en seres humanos. Las anomalías renales funcionales e histológicas se han descrito en ratones *db/db*. Los ratones *db/db* desarrollan cambios histológicos renales progresivos y desajustes funcionales, incluida la pérdida de la función renal, similar a los humanos con diabetes de tipo 2.
- En una modalidad, los métodos de tratamiento de la invención reducen la gravedad de la enfermedad, o en otra modalidad, los síntomas asociados con la enfermedad.
- En una modalidad, esta invención describe un método para tratar, suprimir, inhibir, reducir la gravedad, reducir la incidencia, reducir la patogénesis o retardar la aparición de un trastorno de resistencia a la insulina.
- En una modalidad, esta invención describe un método para tratar, suprimir, inhibir, reducir la gravedad, reducir la incidencia, reducir la patogénesis o retardar la aparición de la enfermedad, que incluye pero no se limita a (a) diabetes; (b) intolerancia a la glucosa; (c) hiperinsulinemia; (d) resistencia a la insulina; (e) nefropatía diabética; (f) neuropatía diabética; (g) afecciones del hígado graso, (h) enfermedad cardiovascular; (i) caquexia en un sujeto humano; (j) dislipidemia aterogénica; (k) (l) tolerancia alterada a la glucosa, que comprende la etapa de administrar al sujeto composiciones y sales de la invención.

Aún en otra modalidad, esta invención describe un método para tratar, suprimir, inhibir, reducir la gravedad, reducir la incidencia, reducir la patogénesis o retardar la aparición de la diabetes, que incluye pero no se limita a prediabetes, diabetes incipiente, diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2.

5 La administración de una composición o sal de la invención a un sujeto que la necesita puede tratar el síndrome metabólico. La administración de una composición o sal de la invención puede tratar el síndrome metabólico restaurando el efecto incretina, restaurando el control fisiológico de los niveles de glucagón, restaurando la secreción fisiológica de insulina dependiente de glucosa y/o restaurando la secreción de insulina de primera fase.

10 En otra modalidad, la administración de una composición o sal de la invención también puede tratar el sobrepeso, la obesidad por dislipidemia aterogénica o la diabetes mellitus de tipo 2 restaurando el efecto incretina, restaurando el control fisiológico de los niveles de glucagón, restaurando la secreción fisiológica de insulina dependiente de glucosa y/o restaurando la secreción de insulina de primera fase.

15 En otra modalidad más, la administración de una composición o sal de la invención a un sujeto que la necesita restaura el efecto incretina. En un sujeto que tiene una respuesta normal a la administración oral de nutrientes, la liberación de las hormonas insulínótropas, GIP y GLP-1, produce un aumento en la secreción de insulina. Esto se llama el "efecto incretina".

20 Como se usa en la presente descripción, "restaurar", por ejemplo, con respecto al efecto incretina, incluye adecuadamente mejorar, potenciar, aumentar, restablecer, reactivar o mejorar el estado fisiológico. Por ejemplo, un sujeto que tiene diabetes mellitus de tipo 2 puede exhibir un efecto de incretina disminuido o incluso cero, es decir, actividad disminuida o nula de GIP o GLP-1, o disminución o no aumento en la secreción de insulina tras la administración de nutrientes. En consecuencia, "restaurar" el efecto incretina aumenta adecuadamente, aunque no necesariamente normaliza, la actividad de GIP o GLP-1 o la secreción de insulina tras la administración de nutrientes en un sujeto.

25 En otra modalidad, la administración de una composición o sal de la invención puede restaurar el control fisiológico de los niveles de glucagón en un sujeto que lo necesite. Como se usa en la presente descripción, "restaurar", por ejemplo con respecto al control fisiológico de los niveles de glucagón, incluye adecuadamente, disminuir, reducir, regular, restablecer o mejorar el estado fisiológico.

30 En un sujeto que tiene una respuesta fisiológica 'normal' a la administración de nutrientes, el control fisiológico del glucagón responde principalmente a los niveles de glucosa en sangre, *es decir*, a medida que disminuyen los niveles de glucosa en la sangre, el glucagón se libera de las células α de los islotes de Langerhans en el páncreas y actúa en el hígado para inducir la gluconeogénesis, *es decir*, producción endógena de glucosa y/o glucogenólisis. Por el contrario, la liberación de glucagón disminuye en respuesta al aumento de los niveles de glucosa en sangre. Adicionalmente, los niveles de glucagón disminuyen en respuesta a la liberación de insulina por las células β pancreáticas. En consecuencia, en un sujeto que tiene una producción o liberación anormal de insulina en respuesta al aumento de los niveles de glucosa en sangre, la liberación de glucagón puede permanecer anormalmente alta y provocar hiperglucagonemia, lo que exacerba aún más afecciones como la diabetes mellitus de tipo 2 y la tolerancia alterada a la glucosa.

35 En una modalidad, la administración de una composición o sal de la invención restaura la secreción de insulina de primera fase en un sujeto que la necesita. La administración de una composición o sal de la invención puede restaurar la secreción fisiológica de insulina dependiente de glucosa en un sujeto que lo necesite, y una composición o sal de la invención puede restaurar el control fisiológico de la liberación de glucagón.

40 La secreción normal de insulina desde las células β pancreáticas es bifásica. La liberación inicial de insulina que actúa sobre las células α pancreáticas para disminuir el glucagón se denomina la primera fase de la secreción de insulina. La secreción de insulina de primera fase se caracteriza por un aumento rápido y considerable de la insulina, que comienza dentro de los dos minutos posteriores a la ingestión de nutrientes y continúa durante 10-15 minutos. La segunda fase de la secreción de insulina sigue y la secreción de insulina alcanza un pico aproximadamente 1-2 horas después de la ingestión de nutrientes. La secreción de insulina continúa hasta que se restablecen los niveles normales de glucosa en sangre. Frecuentemente, en sujetos con tolerancia alterada a la glucosa, la secreción de insulina de primera fase se reduce y se considera que la reducción de la secreción de insulina de primera fase puede ser un signo preliminar en la progresión de la diabetes mellitus de tipo 2.

45 La dosificación de las composiciones descritas en la presente descripción variará ampliamente, dependiendo de la frecuencia de administración, la forma de administración y el aclaramiento de la composición del sujeto. Se apreciará que la dosificación específica administrada en cualquier caso dado se ajustará de acuerdo con la condición del sujeto y otros factores médicos relevantes que pueden modificar la actividad de las composiciones administradas.

50 Por ejemplo, la dosis específica para un paciente en particular depende de la edad, el peso corporal, el estado general de salud, la dieta, el momento y el modo de administración, la tasa de excreción y los medicamentos usados en combinación. Por ejemplo, una dosis semanal adecuada de una composición descrita en la presente descripción puede ser menor que aproximadamente 300 ng por kg de peso corporal. Alternativamente, la dosis semanal de una composición descrita en la presente descripción puede ser menor que aproximadamente 200 ng por kg de peso corporal, menor que

- aproximadamente 150 ng por kg de peso corporal o menor que aproximadamente 100 ng por kg de peso corporal. La dosis inicial puede ser mayor, seguida de dosis de mantenimiento más pequeñas. La dosis puede administrarse con poca frecuencia ya sea semanalmente o quincenalmente, o fraccionarse en dosis más pequeñas y administrarse diariamente, semestralmente, etc. para mantener un nivel de dosificación efectivo. Una dosificación diaria adecuada de una composición descrita en la presente descripción es menor que aproximadamente 80 ng por kg de peso corporal. Alternativamente, la dosificación diaria de una composición descrita en la presente descripción puede ser menor que aproximadamente 50 ng por kg de peso corporal, menor que aproximadamente 25 ng por kg de peso corporal o menor que aproximadamente 20 ng por kg de peso corporal.
- En algunas modalidades, la administración de una o más composiciones descritas en la presente descripción proporciona una mejora en una o más indicaciones cardiovasculares. En algunas modalidades, la mejora en una o más indicaciones cardiovasculares comprende una o más de una reducción en la presión arterial sistólica y diastólica (SBP y DBP, respectivamente), una disminución en la frecuencia cardíaca, una disminución en el colesterol total, una disminución en el colesterol LDL, una disminución en el colesterol HDL y/o una disminución en los niveles de triglicéridos.
- En algunas modalidades, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una reducción en SBP.
- En algunas modalidades, la reducción en SBP en un individuo es de al menos aproximadamente 2 mmHg. En algunas modalidades, la reducción en SBP en un individuo está entre 2 y 5 mmHg. En algunas modalidades, la reducción en SBP en un individuo es de aproximadamente 3 mmHg. En algunas modalidades, la reducción en SBP en un individuo es de aproximadamente 3,5 mmHg.
- En algunas modalidades, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una reducción en DBP.
- En algunas modalidades, la reducción en DBP en un individuo es de al menos aproximadamente 1 mmHg. En algunas modalidades, la reducción en DBP en un individuo es al menos entre aproximadamente 1 y 5 mmHg. En algunas modalidades, la reducción en DBP en un individuo es de aproximadamente 2 mmHg. En algunas modalidades, la reducción en DBP en un individuo es de aproximadamente 2,5 mmHg. En algunas modalidades, la reducción en DBP en un individuo es de aproximadamente 3 mmHg.
- En algunas modalidades, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una reducción en la frecuencia cardíaca.
- En algunas modalidades, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo es de al menos aproximadamente 2 latidos por minuto (BPM). En algunas modalidades, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo está entre aproximadamente 2 y 5 BPM. En algunas modalidades, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo es de aproximadamente 2 BPM. En algunas modalidades, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo es de aproximadamente 2,5 BPM. En algunas modalidades, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo es de aproximadamente 3 BPM. En algunas modalidades, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo es de aproximadamente 3,5 BPM. En algunas modalidades, la reducción en la frecuencia cardíaca en un individuo es de aproximadamente 4 BPM.
- En algunas modalidades, la mejora en la glucemia comprende una disminución en el nivel de colesterol total.
- En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total es de al menos aproximadamente 0,5 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total está entre aproximadamente 0,5 y 1 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total es de aproximadamente 0,7 mg/dl.
- En otras modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total es de al menos aproximadamente 1 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total es de al menos aproximadamente 1,5 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total está entre aproximadamente 1,5 y 2 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total es de aproximadamente 1,7 mg/dl.
- En otras modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total es de al menos aproximadamente 2 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total está entre aproximadamente 2 y 3 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol total es de aproximadamente 2,3 mg/dl.
- En algunas modalidades, la mejora en la glucemia comprende una disminución en el nivel de colesterol LDL.
- En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol LDL es de al menos aproximadamente 1 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol LDL está entre aproximadamente 1 y 1,5 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol LDL está entre aproximadamente 1 y 2 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol LDL es de al menos aproximadamente 2 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol LDL está entre aproximadamente 2 y 3 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol LDL es de aproximadamente 2,5 mg/dl.

En algunas modalidades, la mejora en la glucemia comprende una disminución en el nivel de colesterol HDL.

En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol HDL es de al menos aproximadamente 2 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol HDL está entre aproximadamente 2 y 3 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol HDL es de al menos aproximadamente 4 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol HDL está entre aproximadamente 3 y 6 mg/dl.

En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol HDL es de al menos aproximadamente 5 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol HDL es de al menos aproximadamente 7 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de colesterol HDL está entre aproximadamente 7 y 10 mg/dl.

En algunas modalidades, el uno o más efectos beneficiosos adicionales comprenden una mejora en la glucemia. En algunas modalidades, la mejora en la glucemia comprende una reducción en la glucosa plasmática en ayunas y/o una reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada (A1C).

En algunas modalidades, la mejora en la glucemia comprende una reducción en la glucosa plasmática en ayunas.

En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas es de al menos aproximadamente 1 mg/dl. En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas es de al menos aproximadamente 1,5 mg/dl. En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas está entre aproximadamente 1 y 4 mg/dl. En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas es de al menos aproximadamente 5 mg/dl. En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas está entre aproximadamente 5 y 10 mg/dl. En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas es de al menos aproximadamente 10 mg/dl. En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas está entre aproximadamente 10 y 40 mg/dl. En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas es de aproximadamente 25 mg/dl. En algunas modalidades, la reducción en la glucosa plasmática en ayunas es de aproximadamente 30 mg/dl.

En algunas modalidades, la mejora en la glucemia comprende una reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada (A1C).

En algunas modalidades, la reducción en el nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) está entre aproximadamente 0,05 y 0,2 %. En algunas modalidades, la reducción en el nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) es de al menos aproximadamente 0,1 %. En algunas modalidades, la reducción en el nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) está entre aproximadamente 0,1 y 0,2 %. En algunas modalidades, la reducción en el nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) es de aproximadamente 0,15 %. En algunas modalidades, la reducción en el nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) es de aproximadamente 0,18 %. En algunas modalidades, la reducción en el nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) es de al menos aproximadamente 0,5 %. En algunas modalidades, la reducción en el nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) está entre aproximadamente 1 y 2 %. En algunas modalidades, la reducción en el nivel de hemoglobina glucosilada (A1C) es de al menos aproximadamente 0,05 %.

En algunas modalidades, la mejora en la glucemia comprende una disminución en los niveles de triglicéridos.

En algunas modalidades, la disminución en el nivel de triglicéridos es de al menos aproximadamente 5 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de triglicéridos está entre aproximadamente 5 y 20 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de triglicéridos es de aproximadamente 14 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de triglicéridos es de al menos aproximadamente 10 mg/dl. En algunas modalidades, la disminución en el nivel de triglicéridos está entre aproximadamente 10 y 20 mg/dl.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción pueden incluir además administrar al menos otro agente además de las composiciones descritas en la presente descripción.

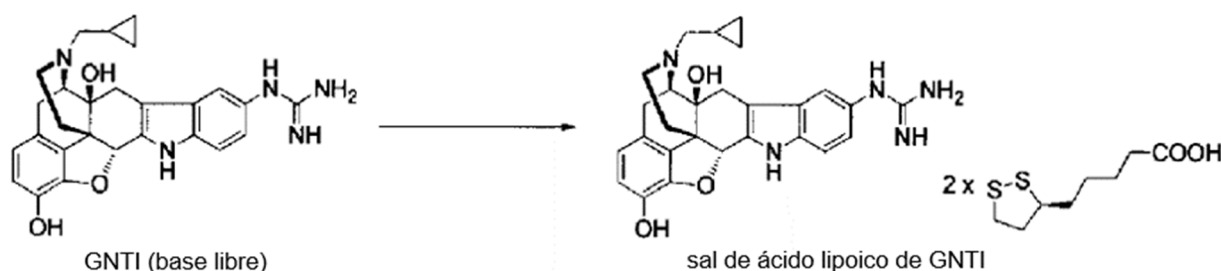
Otros agentes contemplados incluyen aquellos administrados para tratar la diabetes de tipo 2 tales como sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida); meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y nateglinida); biguanidas (por ejemplo, metformina); tiazolidinedionas (rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona); miméticos de péptido 1 de tipo glucagón (por ejemplo, exenatida y liraglutida); inhibidores de cotransportadores de sodio y glucosa (por ejemplo, dapagliflozina), inhibidores de renina e inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa y meglitol), y/o aquellos administrados para tratar trastornos y afecciones cardíacas, tales como hipertensión, dislipidemia, cardiopatía isquémica, cardiomiopatía, infarto cardíaco, accidente cerebrovascular, enfermedad tromboembólica venosa e hipertensión pulmonar, que se han relacionado con sobrepeso u obesidad, por ejemplo, clortalidona; hidroclorotiazida; indapamida, metolazona; diuréticos de asa (por ejemplo, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida, lasix, torsemida); agentes ahorradores de potasio (por ejemplo, hidrocloruro de amilorida, espironolactona y triamtereno); agentes periféricos (por ejemplo, reserpina); alfa-agonistas centrales (por ejemplo, hidrocloruro de clonidina, acetato de guanabenz, hidrocloruro de guanfacina y metildopa); bloqueadores alfa (por ejemplo, mesilato de doxazosina, hidrocloruro de prazosina e hidrocloruro de terazosina); bloqueadores beta (por ejemplo, acebutolol, atenolol, betaxolol, fumarato de nisoprolol, hidrocloruro de carteolol, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, Nadolol, sulfato de penbutolol, pindolol, hidrocloruro de propranolol y maleato de timolol); bloqueadores alfa y beta combinados (por ejemplo, carvedilol e hidrocloruro de labetalol); vasodilatadores directos (por ejemplo, hidrocloruro de hidralazina y minoxidil); antagonistas del

calcio (por ejemplo, hidrocloreto de diltiazem e hidrocloreto de verapamilo); dihidropiridinas (por ejemplo, besilato de amlodipina, felodipina, isradipina, nifedipina, nicardipina, nifedipina y nisoldipina); Inhibidores de ACE (hidrocloreto de benazepril, captopril, maleato de enalapril, fosinopril sódico, lisinopril, moexipril, hidrocloreto de quinapril, ramipril, trandolapril); bloqueadores de los receptores de angiotensina II (por ejemplo, losartán potásico, valsartán e Irbesartán); y sus combinaciones, así como también estatinas tales como mevastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, velostatina, dihidrocompactina, fluvastatina, atorvastatina, dalvastatina, carvastatina, crilvastatina, bevastatina, cefvastatina, rosuvastatina, pitavastatina y glenvastatina, típicamente para el tratamiento de la dislipidemia.

La invención ahora se ilustrará mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

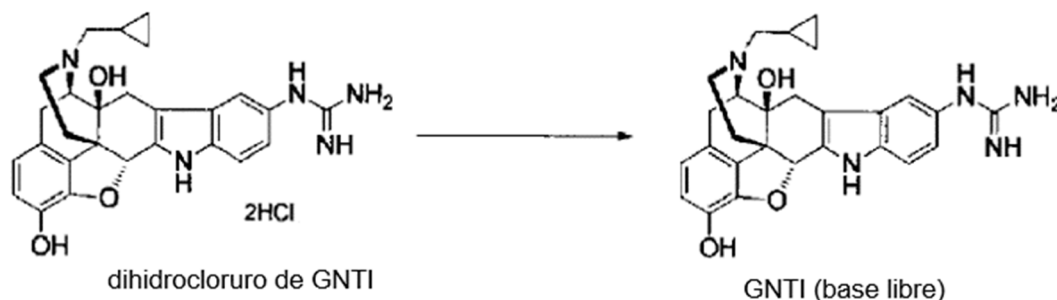
Ejemplo 1 Conversión de la base libre de GNTI en dilipoato de GNTI (GNTI.2LA)



A una suspensión de base libre de GNTI (100 mg, 0,21 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió ácido α -lipoico (87,5 mg, 0,42 mmol, 2,0 eq.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad. La suspensión se convirtió en una solución transparente tras la adición de ácido α -lipoico. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 150 mg (80 %) de GNTI.2LA como un sólido de color tostado que tiene un espectro de NMR consistente con una sal que contiene dos equivalentes de ácido lipoico con respecto a un equivalente de GNTI.

La base libre de GNTI intermedia se preparó como sigue

a. Preparación de la base de GNTI a partir de GNTI.2HCl



A una solución de GNTI.2HCl (1,0 g, 1,84 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (250 ml/70 ml) se añadió NH_4OH ac. al 28 % (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La base libre de GNTI, blanca y sólida que precipitó de la fase orgánica se recolectó mediante filtración. La fase acuosa se extrajo después cuatro veces más con CH_2Cl_2 y los extractos se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de añadir la base de GNTI sólida al extracto de cloruro de metileno, la solución se evaporó al vacío para proporcionar la base de GNTI como un sólido blanco (779,8 mg, 90 %).

El GNTI.2HCl inicial puede prepararse mediante el uso de procedimientos similares a los descritos en la patente de Estados Unidos 6,500,824.

La capacidad de una composición o sal de la invención para funcionar como un antagonista selectivo del receptor opioide kappa puede determinarse mediante el uso de modelos farmacológicos que se conocen bien en la técnica, o mediante el uso del ensayo descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 2

El siguiente estudio se realizó para confirmar que la selectividad de antagonista del receptor kappa de GNTI.2HCl y GNTI.2LA no difiere significativamente.

5 El protocolo de prueba implicó el ensayo de movimiento de cola. Para la medición de la latencia de movimiento de cola, los ratones ICR-CD1 se mantuvieron suavemente en una mano con la cola colocada en el aparato (Medidor de analgesia Tail Flick, Columbus Instruments, Columbus, Ohio) para un estímulo de calor radiante. La respuesta de movimiento de cola se obtuvo aplicando calor radiante en el lado dorsal de la cola. La intensidad del calor se ajustó para que el ratón
 10 mueva su cola en 2 a 3 segundos. La latencia de prueba se midió antes del tratamiento del control de agonista, y nuevamente después del tratamiento con antagonista en el momento de la actividad agonista máxima.

10 Se usaron al menos tres grupos de cuatro a diez ratones para cada curva de respuesta a la dosis. Los valores de ED_{50} con intervalos de confianza (I.C.) del 95 % se calcularon con GraphPad Prism 4 mediante el uso de métodos de regresión no lineal. Las relaciones se consideraron significativas si el I.C. no se superponía. La antinocicepción se cuantificó como el por ciento de efecto máximo posible (% de MPE), que se calcula como: % de MPE = (Prueba-Control/IO-Control) x 100. GNTI·2HCl o GNTI·2LA. Los datos para la sal de dihidrocloruro (Sigma GNTI·2HCl) y la sal de di-ácido lipoico, GNTI·2LA (identificada como WY-120) se muestran en las Figuras 1 y 2. Los datos se expresan como gráficos de barras que indican
 15 el % de efecto máximo posible (% de MPE) de GNTI·2HCl o GNTI·2LA para antagonizar la analgesia producida por los agonistas selectivos opioides del receptor kappa (U50488H, Bremazocine, U69593) o agonistas opioides del receptor delta (DPDPE, DEL II) por la vía de administración intracerebroventricular (i.c.v.) a ratones.

20 Los datos de i.c.v. revelan que tanto GNTI·2LA como GNTI·2HCl antagonizan selectivamente los diferentes agonistas del receptor kappa, mientras que los agonistas del receptor delta no se vieron afectados significativamente. Esto es consistente con la selectividad de antagonista opioide del receptor kappa de GNTI·2LA, y por lo tanto parece que su selectividad no es significativamente diferente de la de GNTI·2HCl. Por lo tanto, el componente GNTI de ambas sales se dirige a los receptores opioides kappa en el mismo grado.

- 5



- 15



- 30

Figura 1

**ED₈₀₋₉₀ de control (it) solo y después con 0,5 nmol/ratón de
GNTI-2FCI (Sigma) o WY 1-120 (GNTI 2 LA)
Tiempo máximo de 2 horas para ambos**

Tanto el agonista como el antagonista se inyectaron i.t.

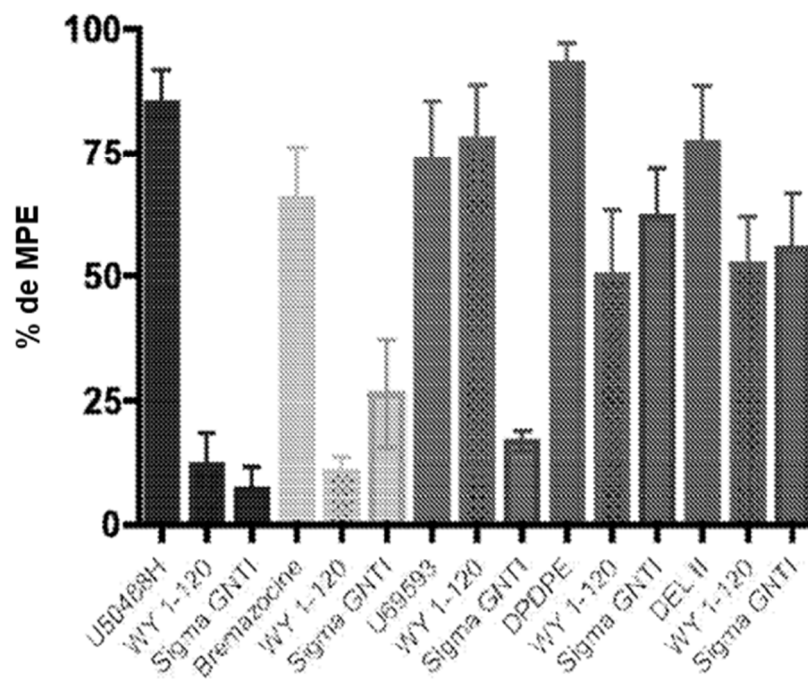


Figura 2

ED₈₀₋₉₀ de control (icv) solo y después con 0,625 nmol/ratón de GNTI-2HCl (Sigma) o 0,5 nmol/ratón de WY 1-120 (GNTI 2 LA)
Tiempo máximo de 2 horas para ambos

Tanto el agonista como el antagonista se inyectaron i.c.v.

