

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 834 986**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4709	(2006.01)	A61P 7/12	(2006.01)
A61K 31/704	(2006.01)	A61P 3/04	(2006.01)
A61K 31/7016	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/201	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)
A61K 31/353	(2006.01)	A61P 21/00	(2006.01)
A61K 31/155	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
A61K 31/7032	(2006.01)	A61P 1/00	(2006.01)
A61K 31/194	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
A61K 31/575	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2012 PCT/US2012/020548**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2012 WO12094636**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2012 E 12732408 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2020 EP 2661266**

(54) Título: **Terapias basadas en ligandos de receptores quimiosensoriales**

(30) Prioridad:

07.01.2011 US 201161430914 P

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

21.06.2021

(73) Titular/es:

**ANJI PHARMA (US) LLC (100.0%)
4 Dana Road
Boxford, MA 01921, US**

(72) Inventor/es:

**BARON, ALAIN D.;
BROWN, MARTIN R.;
JONES, CHRISTOPHER R. G.;
BEELEY, NIGEL R. A. y
FINEMAN, MARK S.**

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 834 986 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

Terapias basadas en ligandos de receptores quimiosensoriales

5 Antecedentes de la invención

A pesar del esfuerzo masivo y de larga data para desarrollar tratamientos eficaces para la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, el sobrepeso y afecciones metabólicas relacionadas, el número de personas en todo el mundo que los padecen crece rápidamente. Estas afecciones dan como resultado numerosas complicaciones 10 médicas, una calidad de vida reducida, una vida útil más corta, una pérdida de productividad laboral, una tensión en los sistemas médicos y una carga para los proveedores de seguros médicos que se traduce en un aumento de los costos para todos. Adicionalmente, es conveniente el mantenimiento de la salud, lo que incluye un peso corporal saludable y niveles saludables de glucosa en sangre.

15 Los tratamientos para la diabetes tipo II en uso o en desarrollo están diseñados para reducir los niveles de glucosa en sangre. Estos incluyen miméticos de GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), una hormona que desempeña un papel clave en la regulación de la insulina, la glucosa y el hambre. Ejemplos de miméticos son el agonista del receptor de GLP-1, Exenatida (Byetta®) y el análogo de GLP-1 Liraglutida. Otros fármacos inhiben la DPP-IV, una enzima que degrada rápidamente el GLP-1 endógeno. La exenatida es un agonista del receptor de GLP-1 que se 20 degrada más lentamente por la DPP-IV. La liraglutida, un análogo de GLP-1, se une a una molécula de ácido graso que se une a la albúmina y enlentece la velocidad de liberación de GLP-1 y su degradación. (Ver, por ejemplo, Nicolucci y otros, 2008, "Incretin-based therapies: a new potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes", Acta Biomedica 79(3):184-91 y la patente de EE. UU. núm. 5,424,286 "Exendin-3 and exendin-4 polypeptides, and pharmaceutical compositions comprising same").

25 La metformina es un agente antihiperglucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo II al reducir la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes de otras clases de agentes antihiperglucémicos orales. La metformina disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación 30 y utilización de la glucosa periférica. Sin embargo, se informa que la metformina se excreta sustancialmente por el riñón y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Por ejemplo, en pacientes con la función renal deteriorada conocida o sospechada, tales como los de edad avanzada, la administración de metformina requiere un estrecho monitoreo y titulación de la dosis para prevenir la acidosis láctica, una complicación metabólica potencialmente mortal. Los pacientes con enfermedad cardiovascular 35 o hepática concomitantes, sepsis e hipoxia también tienen un riesgo aumentado de acidosis láctica. Por lo tanto, la metformina es aún un tratamiento no disponible y/o riesgoso para ciertos grupos de pacientes debido a sus efectos secundarios.

40 Hasta hace muy poco, los tratamientos para la obesidad incluían dos fármacos aprobados por la FDA. El Orlistat (Xenical®) reduce la absorción intestinal de las grasas al inhibir la lipasa pancreática. La Sibutramina (Meridia®), retirada del mercado en Europa y EE. UU., disminuye el apetito al inhibir la desactivación de los neurotransmisores norepinefrina, serotonina y dopamina. Se han informado efectos secundarios indeseables, lo que incluye efectos sobre la presión arterial, con estos fármacos. (Ver, por ejemplo, "Prescription Medications for the Treatment of 45 Obesity", publicación NIH núm. 07-4191, diciembre de 2007). Se dispone de tratamientos quirúrgicos, lo que incluye la cirugía de derivación gástrica y la banda gástrica, pero solo en casos extremos. Estos procedimientos pueden ser peligrosos y, además, pueden no ser opciones apropiadas para pacientes con metas de pérdida de peso más modestas.

50 Células enteroendocrinas y ligandos de receptores quimiosensoriales

55 Se ha informado que ciertas células intestinales, las células L, producen GLP-1 en respuesta a la estimulación por glucosa, grasas y aminoácidos. Estas y otras dichas "células enteroendocrinas" también, según se informa, producen otras hormonas implicadas en procesos relacionados con el metabolismo de combustible y de la glucosa, lo que incluye la oxintomodulina, que según se informa mejora la intolerancia a la glucosa y suprime el apetito, PYY (péptido YY), que también se observa que suprime el apetito, CCK (colecistoquinina), que según se informa estimula la digestión de grasas y proteínas y también reduce la ingesta de alimentos, GLP-2, que según se informa induce la proliferación de células intestinales, y GIP (polipéptido inhibidor gástrico, también llamado péptido insulinotrópico dependiente de la glucosa), una incretina secretada por las células K intestinales que se ha observado que aumenta la secreción de insulina dependiente de la glucosa. (Ver, por ejemplo, Jang y otros, 2007, "Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1", PNAS 104(38):15069-74 y Parlevliet y otros, 2007, "Oxyntomodulin ameliorates glucose intolerance in mice fed a high-fat diet", Am J Physiol Endocrinol Metab 294(1):E142-7). La guanilina y la uroguanilina son péptidos de 15 y 16 aminoácidos de longitud, respectivamente, que, según se informa, se secretan por las células epiteliales intestinales como prohormonas y requieren su conversión enzimática en hormonas activas. Recientemente, se ha informado que la uroguanilina puede tener una función inductora de la saciedad. (Ver Seeley y Tschop, 2011, "Uroguanylin: how the gut got another satiety

hormone", *J Clin Invest* 121(9):3384-3386; Valentino y otros, 2011, "A Uroguanylin-GUCY2C Endocrine Axis Regulates Feeding in Mice", *J Clin Invest* doi: 10.1172/JCI57925).

5 También se ha informado que existen elementos similares a los receptores gustativos presentes en las células L y las células K en el intestino (Hofer y otros, 1996, "Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin" *Proc Natl Acad Sci USA* 93:6631-6634). Por ejemplo, los receptores del sabor dulce son heterodímeros de los GPCR T1R2 y T1R3 y se ha propuesto que son idénticos a los receptores del sabor dulce que se encuentran en las papilas gustativas. Se informa que los receptores del sabor umami son heterodímeros T1R1 y T1R3 (Xu y otros, 2004, "Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors", *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 14258-14263 y Sternini y otros, 2008, "Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing", *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15: 73-78). Según se informa, la estimulación de los receptores gustativos o similares a los gustativos por nutrientes luminales ha dado como resultado la secreción apical de productos de células L tales como GLP-1, PYY, oxintomodulina y glicentina, y productos de células K tales como GIP, y hacia la vena porta (Jang, y otros, 2007, *PNAS* 104(38):15069-74). De una manera dependiente de la glucosa, GLP-1 y GIP según se informa aumentan la liberación de insulina a partir de las células beta (un efecto conocido como el efecto incretina). Además, según se informa, GLP-1 inhibe la liberación de glucagón y el vaciamiento gástrico. Se considera que GLP-1, oxintomodulina y PYY 3-36 son señales de saciedad (Strader y otros, 2005, "Gastrointestinal hormones and food intake", *Gastroenterology* 128: 175-191). También se informa que están presentes en líneas celulares enteroendocrinas receptores para ácidos grasos (por ejemplo, GPR40 y/o GPR120) (Hirasawa y otros, 2005, "Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120", *Nat Med* 11: 90-94) y ácidos biliares (por ejemplo, Gpbar1/M-Bar/TGR5) (Maruyama y otros, 2006, "Targeted disruption of G protein-coupled bile acid receptor 1 (Gpbar1/M-Bar) in mice". *J Endocrinol* 191: 197-205 y Kawamata y otros, 2003, "A G protein-coupled receptor responsive to bile acids", *J Biol Chem* 278: 9435-9440).

10 20 También existe un gran número de más de 50 T2R junto con un gran número de haplotipos que se ha propuesto que comprenden receptores del sabor amargo. Los supuestos receptores de los sabores ácido y salado, que pueden incluir canales iónicos, no se han caracterizado completamente en humanos. Ver, por ejemplo, Chandrashekhar y otros, 2010, "The cells and peripheral representation of sodium taste in mice", *Nature* 464(7286): 297-301. Aunque se ha propuesto que la ablación de ciertas células gustativas dio como resultado la pérdida de la respuesta conductual a estímulos ácidos únicamente, no se realizaron pruebas conductuales de gusto específicas. Por lo tanto, el estado de identificación de un receptor del sabor ácido no está claro. Ver, por ejemplo, Shin y otros, "Ghrelin is produced in taste cells and ghrelin receptor null mice show reduced taste responsibility to salty (NaCl) and sour (citric acid) taste", 2010, *PLoS ONE* 5(9): e12729. GP120, un GPCR correspondiente a un receptor del sabor de ácidos grasos, también se ha identificado en las papilas gustativas de ratones y, además, se ha demostrado que los ácidos grasos ω3 median los efectos antiinflamatorios y revierten la resistencia a la insulina en ratones obesos a través de sus acciones sobre el GP120 presente en macrófagos. Ver, por ejemplo, Oh y otros, "GPR120 is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects", 2010, *Cell* 142(5): 687-698; Satiel, "Fishing Out a Sensor for Anti-inflammatory Oils", 2010, *Cell* 142(5): 672-674; ver también Matsumura y otros, "Colocalization of GPR120 with phospholipase Cbeta2 and alpha-gustducin in the taste bud cells in mice", 2009, *Neurosci Lett* 450: 186-190.

25 30 35 40

Resumen de la invención

En la presente descripción se proporciona una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso en un método de tratamiento de trastornos del metabolismo de la glucosa en un sujeto que lo necesita, en donde la composición se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto, preferentemente, en donde dicho trastorno es hiperglucemia. También se proporciona en la presente descripción una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso en un método de tratamiento de la diabetes, obesidad o prediabetes en un sujeto que lo necesita, en donde la composición se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto. También se proporciona una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o defecto en la homeostasis de la energía en un sujeto, en donde la composición se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto.

55 En otro aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende metformina o una sal de la misma y otro agente antidiabético o antiobesidad, o un ligando de receptores quimiosensoriales seleccionado del grupo que consiste en un ligando del receptor del sabor dulce, un ligando del receptor del sabor amargo, un ligando del receptor del sabor umami, un ligando del receptor del sabor graso, un ligando del receptor del sabor ácido y un ligando del receptor de ácidos biliares para su uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de la glucosa, en donde la composición farmacéutica se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto. En la presente descripción se describen métodos que comprenden la modulación de las concentraciones de hormonas en un sujeto que tiene un trastorno o afección asociada con un receptor quimiosensorial seleccionado de síndrome metabólico, diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidad, atracones, ansiedad por alimentos no deseada, adicción a la comida, deseo de reducir la ingesta de alimentos o para perder peso o mantener la pérdida de peso, deseo de mantener un peso saludable, deseo de mantener el metabolismo normal de la glucosa en sangre, anorexia, prediabetes, intolerancia a la glucosa, diabetes

5 mellitus gestacional (GDM), glucemia en ayunas alterada, (IFG), hiperglucemia posprandial, vaciamiento gástrico acelerado (síndrome de dumping), vaciamiento gástrico retardado, dislipidemia, dislipidemia posprandial, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, poshipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, trastornos de pérdida ósea, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de desgaste muscular, trastornos degenerativos musculares, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), trastornos inmunitarios del intestino (por ejemplo, enfermedad celíaca), irregularidad intestinal, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), lo que incluye, por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino corto y neuropatía periférica (por ejemplo, neuropatía diabética).

10 También se describen en la presente descripción métodos que comprenden la modulación de las concentraciones hormonales en un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con un receptor quimiosensorial en el que la enfermedad o trastorno es tristeza, estrés, pesar, ansiedad, trastorno de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social o un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar, trastorno distímico y trastorno ciclotímico). Los métodos comprenden métodos para inducir sentimientos de felicidad, bienestar o satisfacción en los sujetos mediante la administración de una composición que comprende un modulador del receptor quimiosensorial que modula las concentraciones de una o más hormonas en un sujeto.

15 Adicionalmente, las composiciones descritas en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento dietético de las afecciones asociadas con un receptor quimiosensorial enumerado anteriormente. Por ejemplo, trastornos tales como fragilidad, anorexia, caquexia, pérdida de masa corporal magra, náuseas y vómitos asociados con alimentos o inducidos por alimentos, alergias alimentarias, reacciones aversivas asociadas con alimentos pueden tratarse con antagonistas de los receptores quimiosensoriales.

20 25 Las composiciones descritas en la presente descripción pueden adaptarse para su liberación al intestino delgado o superior, al intestino grueso o inferior, o a ambos. Para ciertas indicaciones, las composiciones descritas en la presente descripción pueden adaptarse para su liberación en el estómago. La administración de las composiciones en el intestino se realiza a través de cualquier método conocido, lo que incluye el oral.

30 35 En la presente descripción se describen composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de absintina, artemorina, amorentina, arglabina, azatioprina, azepinona, benzoína, bricina, alcanfor, cascarilina, clorhexidina, N,N'-dietiltioureia, herbolida A, isohumulona, noscapina, papaverina, partenolida, picrotoxinina, arborescina o (-)- α -tuyona, lo que incluye, pero no se limita a, derivados adecuados, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto. Las fórmulas estructurales de estos compuestos se muestran más abajo,

40

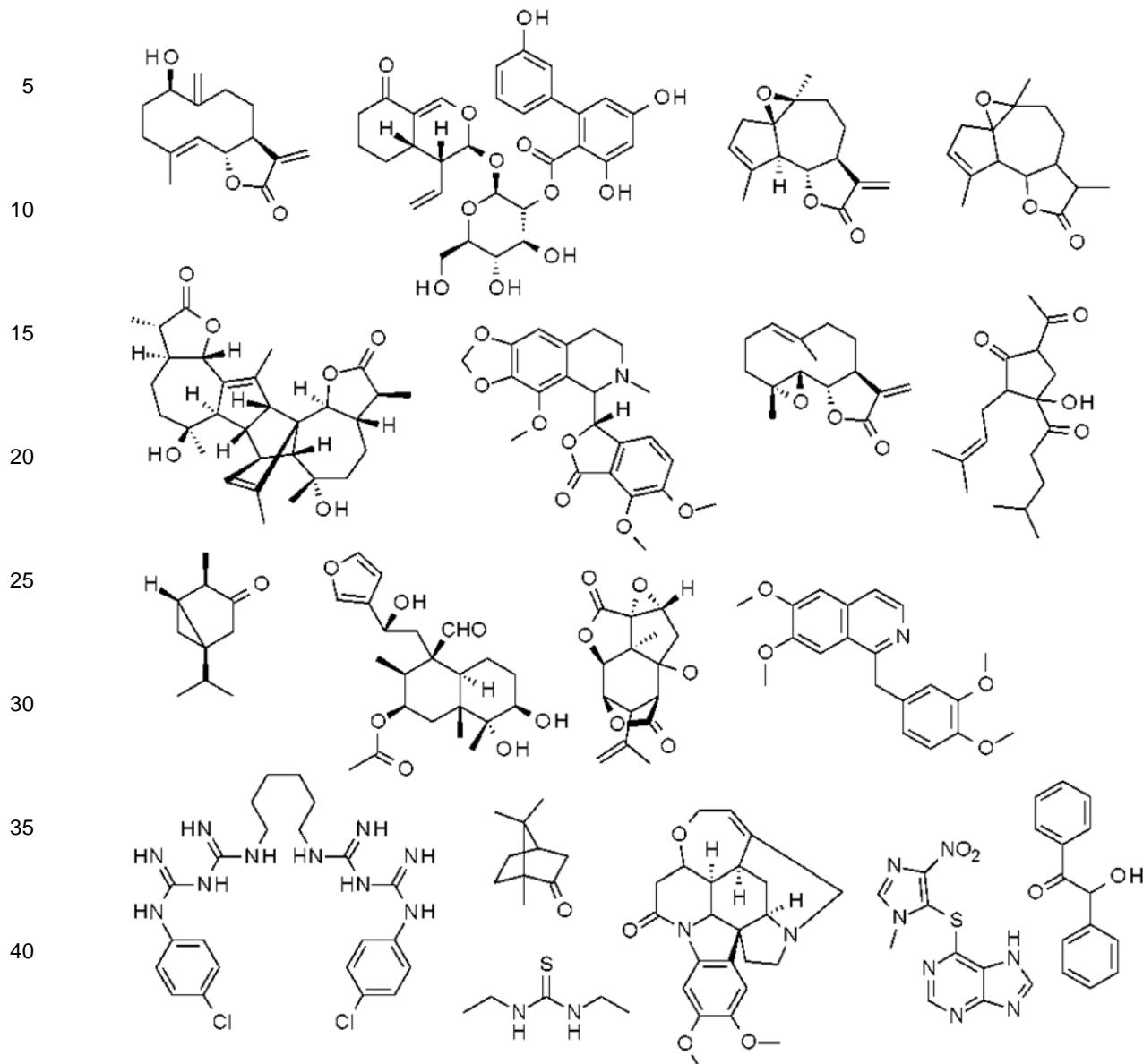
45

50

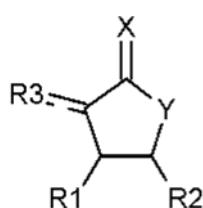
55

60

65



También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de compuestos relacionados estructuralmente con la absintina, arglabina, arborescina, artemorina, noscapina o partenólido que tiene la Fórmula estructural I,



(I),

en donde

X es O o S;

Y se selecciona de:

O-, S-, NH- y N-alquilo;

R₁ y R₂ se unen para formar:

un anillo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un anillo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido donde el heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, un sistema alicíclico sustituido o no sustituido, un anillo arilo sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido donde el heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N; y

5 R₃ se selecciona de:

H, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-alquilcicloalquilo, O-acilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquiheteroarilo sustituido o no sustituido;

10 en donde el enlace adyacente a R₃ es un enlace simple o doble; y

15 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula I,

Y se selecciona de:

20 O-, S-, NH- y N-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-, S-, NH-, N-cicloalquilo (C₃ - C₇) y O-, S-, NH-, N-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈); y

R₃ se selecciona de:

25 O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,

O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇),

O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈),

30 O-acilo seleccionado de O-éster y O-tioéster,

alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,

35 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,

40 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,

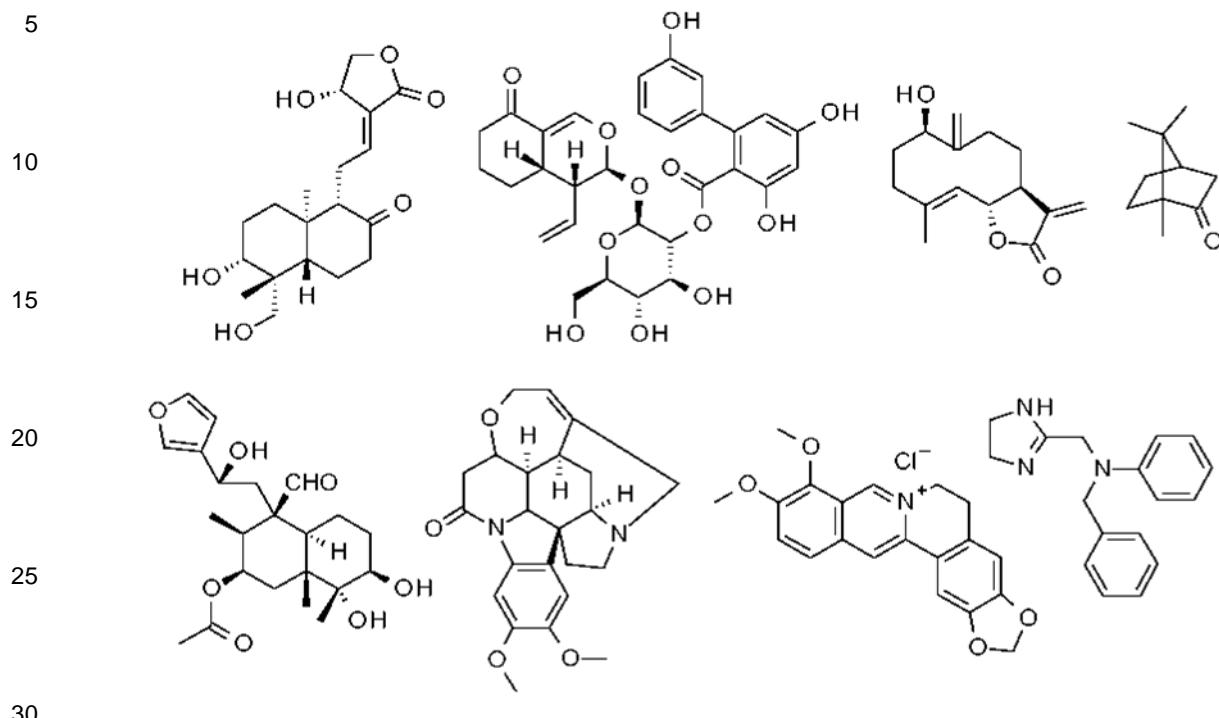
45 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,

50 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido,

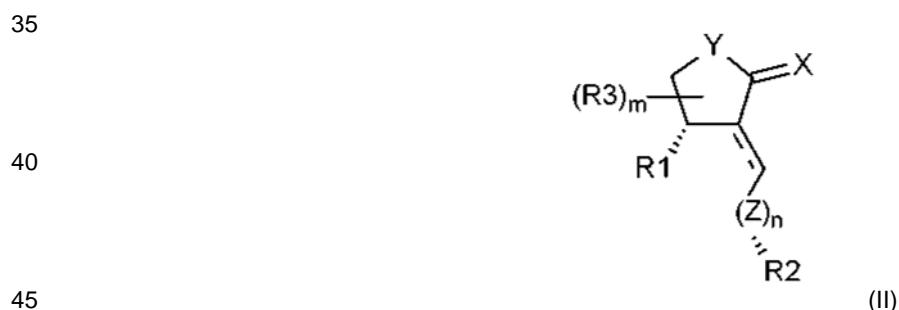
55 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquipiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquipirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquipirazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido.

60 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de andrografólido, antazolina, amorentina, artemorina, cloruro de berberina, bricina, alcanfor y cascarilina, lo que incluye, pero no se limita a, derivados adecuados en donde la composición se adapta

para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto. Las fórmulas estructurales de estos compuestos se muestran más abajo,



También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural II,



en donde

50 X es O o S;

Y se selecciona de:

55 O-, S-, NH- y N-alquilo;

Z es CR₄R₅ en cada caso en donde el enlace adyacente a (Z)_n es un enlace simple o doble;

R₁ se selecciona de:

60 H, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-alquilcicloalquilo, O-acilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea;

65 R₂ se selecciona de:

alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₈, un sistema alicíclico, heterocicloalquilo C₂ a C₇, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno

está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido; R₃ se selecciona en cada caso independientemente de:

5 Halógeno, NO₂, CN, OR₆, NR₆R₇, COOR₆, CONR₆R₇, NR₄COR₅, NR₄CONR₆R₇, NR₅SO₂A, COR₆, SO₂NR₆R₇, OOCR₄, CR₄R₅OH, R₄OH y A;

R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de:

10 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₈, un sistema alicíclico, heterocicloalquilo C₂ a C₇, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido;

15 o R₆ y R₇ se unen para formar un heteroarilo sustituido o no sustituido o un sistema heterocicloalquilo;

A se selecciona de:

20 O-alquilo, O-cicloalquilo, O-alquilcicloalquilo, O-acilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₈, heterocicloalquilo C₂ - C₇, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido;

25 m es un número entero de 0 a 4; y
n es un número entero de 1 a 5; y
en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula II,

Y se selecciona de:

30 O-, S-, NH- y N-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-, S-, NH-, N-cicloalquilo (C₃ - C₇) y O-, S-, NH-, alquilcicloalquilo N-(C₄ - C₈); y
R₁ se selecciona de:

35 O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,
O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇),
O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈),
O-acilo seleccionado de O-éster y O-tioéster,
alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, heteroalquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, heteroalquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo;

55 R₂ se selecciona de:

60 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,

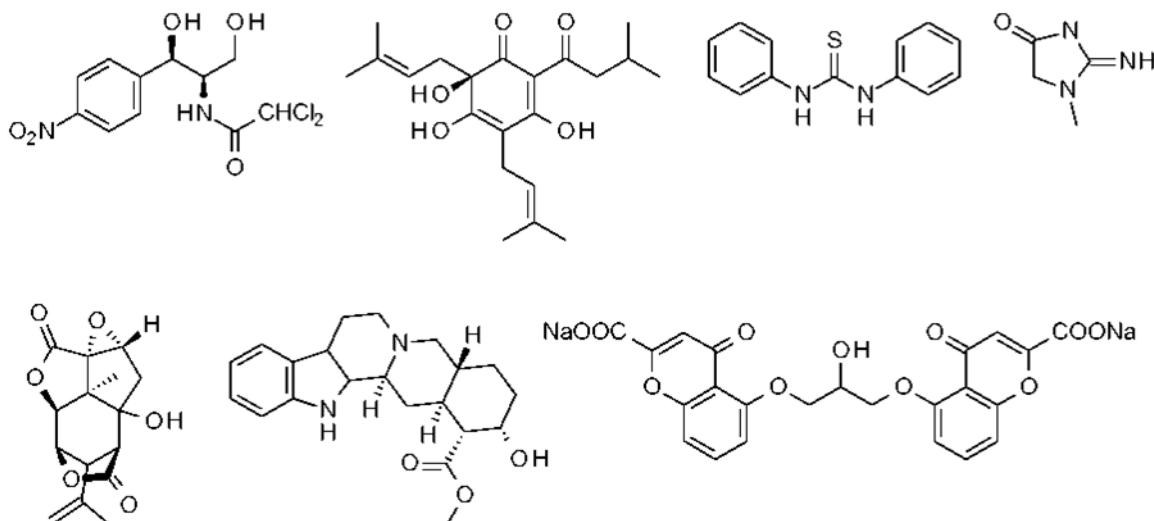
alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo, arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido;

R_4, R_5, R_6 y R_7 se seleccionan cada uno independientemente de:

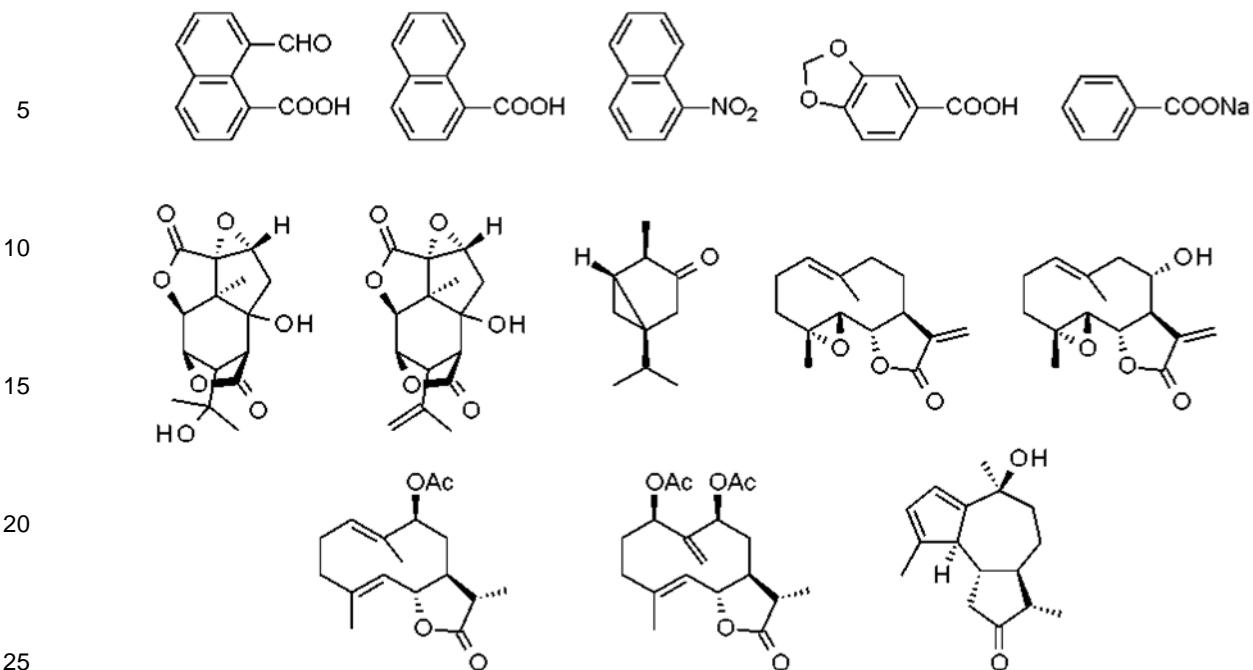
A se selecciona de:

5 O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,
 O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇),
 10 O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈),
 O-acilo seleccionado de O-éster y O-tioéster,
 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 15 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido,
 20 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y
 25 alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquipiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquipirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido.

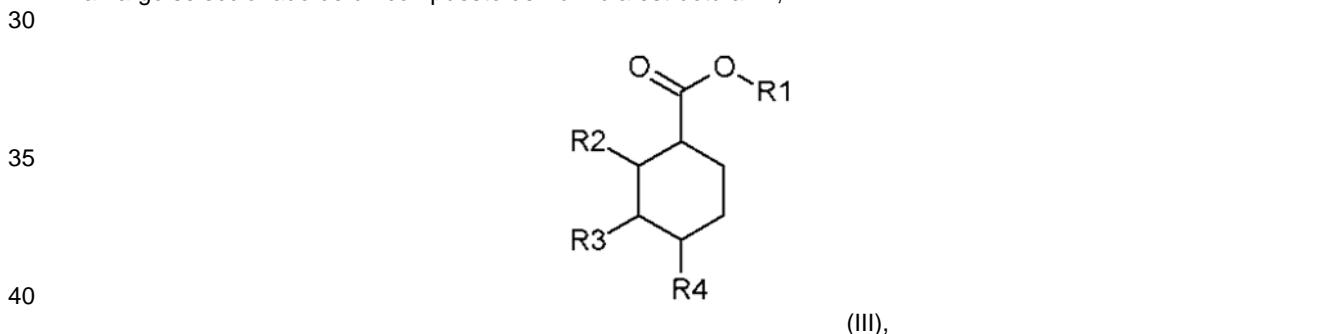
30 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de andrografólido, antazolina, amorogentina, artemorina, cloruro de berberina, bricina, alcanfor y cascariolina, lo que incluye, pero no se limita a, derivados adecuados, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto. Las fórmulas estructurales de estos compuestos se muestran más abajo,



55 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de ácido 1,8-naftaldehído, ácido 1-naftoico, 1-nitronaftaleno, picrotina, picrotoxinina, ácido piperónílico, benzoato de sodio, (-)- α -tuyona, partenólido, herbólido A, acetato de herbólido D, hidroxil-8 α -partenólido, pseudo-artsabsina, lo que incluye, pero no se limita a, derivados adecuados, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
 60 Las fórmulas estructurales de estos compuestos se muestran más abajo,



También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural III,



R₁ se selecciona de:

H, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₈ y M, en donde M es un catión seleccionado de Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ba²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ y Al³⁺; y

R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de:

H, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-alquilcicloalquilo, O-acilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido;

o

R₂ y R₃, y/o R₃ y R₄ se unen para formar:

un anillo cíclico de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, un anillo arilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula III,

R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de:

O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,

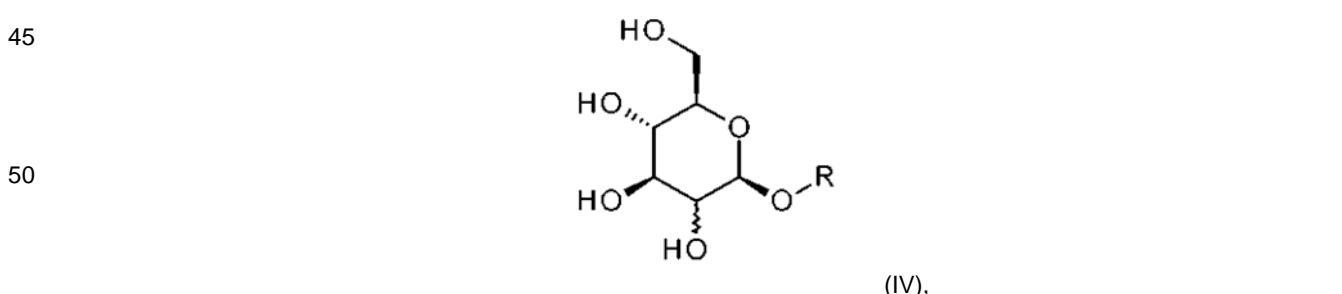
O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇),

O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈),

O-acilo seleccionado de O-éster y O-tioéster,

- 5 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 10 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 15 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 20 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido,
- 25 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltripiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquiltripirrolilo sustituido o no sustituido, alquinoxazolilo sustituido o no sustituido, alquilonoxazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido.

40 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural IV,



En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula IV,
R se selecciona de:

- 5 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 10 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 15 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 20 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido,
- 25 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltripiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquiltripirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido.
- 30 40 En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula IV se selecciona de las siguientes estructuras,

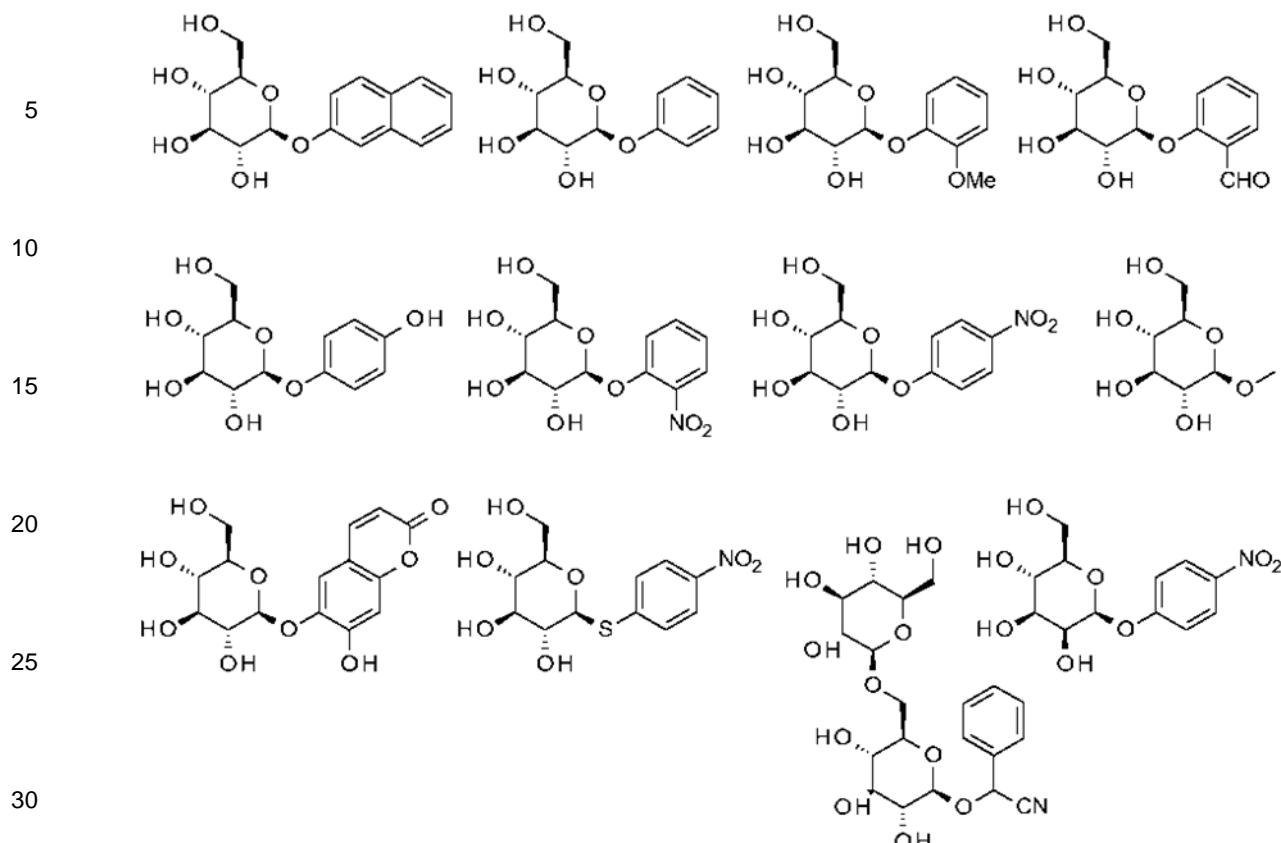
45

50

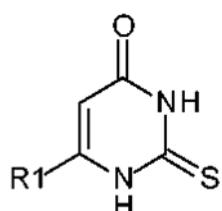
55

60

65



35 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural V,



50 R₁ se selecciona de:

55 H, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-alquilcicloalquilo, O-acilo, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-alquilcicloalquilo, S-acilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquiheteroarilo sustituido o no sustituido; y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

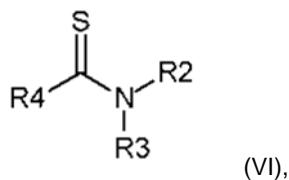
60 En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula V,

65 R₁ se selecciona de:

O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇), O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈), O-acilo seleccionado de O-éster y O-tioéster, S-alquilo seleccionado de S-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,

S-cicloalquilo seleccionado de S-cicloalquilo (C₃ - C₇),
S-alquilcicloalquilo seleccionado de S-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈),
S-acilo seleccionado de S-éster y S-tioéster,

40 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural VI,

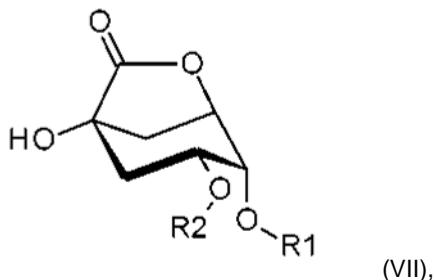


50 R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de:
 55 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido; y
 60 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula VI, R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente de:

65 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con

- silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 5 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 10 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 15 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
- 20 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido,
- 25 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y
- 30 alquilheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltripiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquiltripirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido.
- 35 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural VII,



50 en donde

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

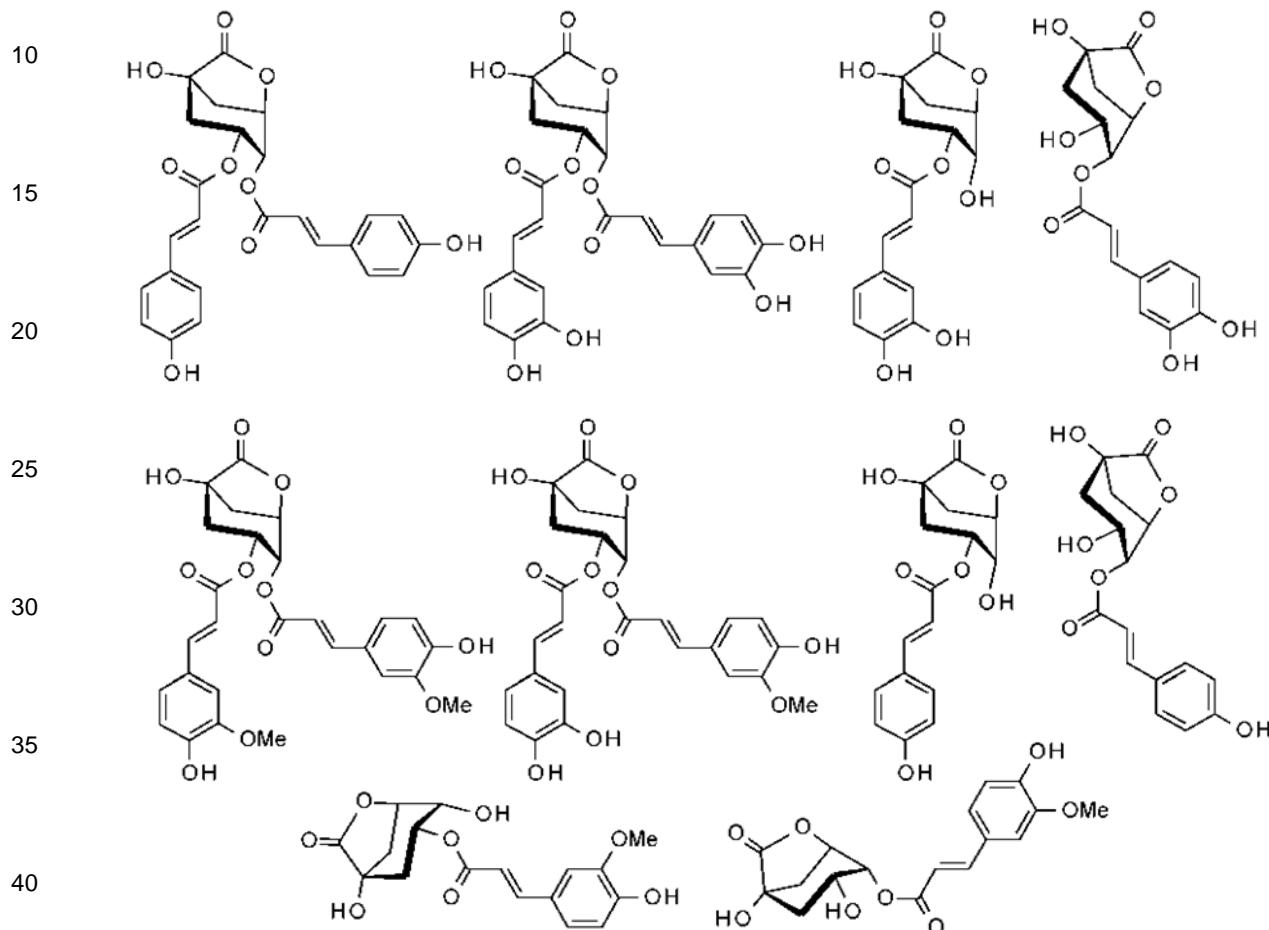
- 55 H, CO-alquilo, CO-cicloalquilo, CO-alquilcicloalquilo, CO-ariilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-fenilo, CO-fenilo sustituido, CO-naftilo, CO-naftilo sustituido, CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquilfenilo, CO-alquilfenilo sustituido, CO-alquilnaftilo, CO-alquilnaftilo sustituido, CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquenilfenilo, CO-alquenilfenilo sustituido, CO-alquenilnaftilo, CO-alquenilnaftilo sustituido, CO-cinamoilo, CO-cumarilo, CO-cafeoilo y CO-ferruloilo; y
- 60 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

- 65 En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula VII, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de:

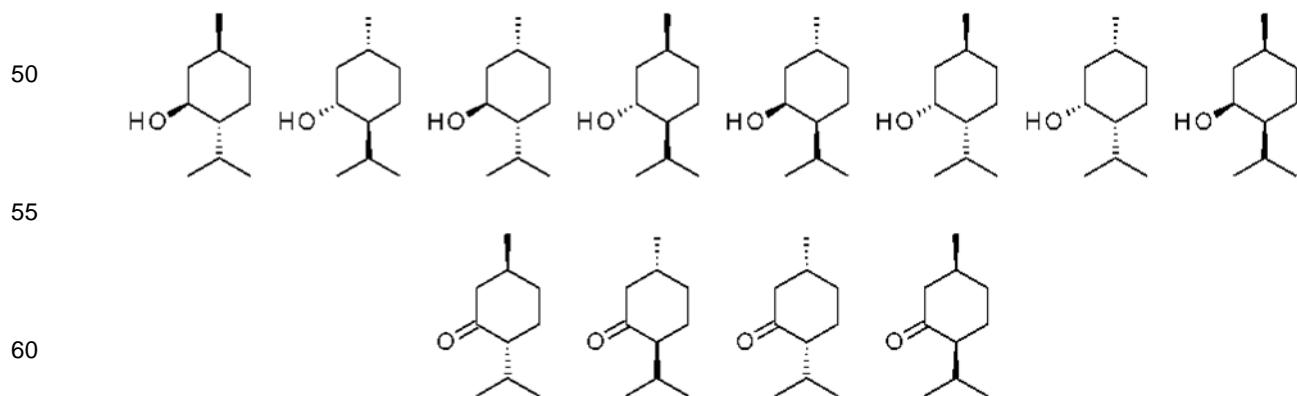
CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,
 CO-cicloalquilo seleccionado de CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y
 CO-alquilcicloalquilo seleccionado de CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈).

5

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula VII se selecciona de las siguientes estructuras,



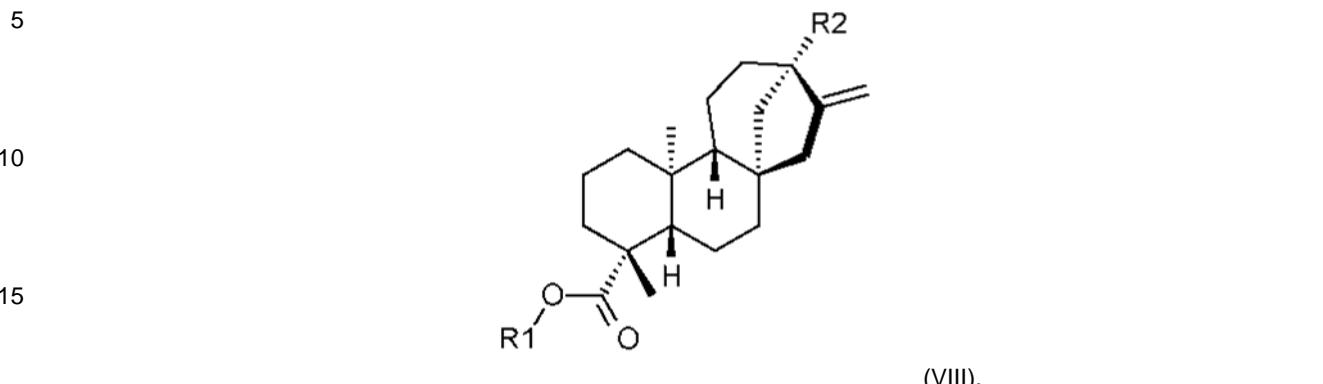
También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,



en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

65

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural VIII,



20 en donde R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de:

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de:

H, beta-Glc, beta-Glc-beta-Glc(2->1), beta-Glc[beta-Glc(3->1)]-beta-Glc(2->1), beta-Glc-alfa-Ra(2->1), beta-Glc[beta-Glc(3->1)]-alfa-Ra(2->1), beta-Glc[beta-Glc(3->1)]-alfa-Xil(2->1) en donde Glc es glucosa, Ra es ramnosa y Xil es xilosa; y
en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

30 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural IX,



40 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de:

H, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-alquilcicloalquilo, O-acilo, acilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido;

O

50 R₂ y R₃ o R₃ y R₄ se unen para formar:

un anillo cíclico de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, un anillo arilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; y

55 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula IX,
R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de

60 O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,

O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇),

O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈),

O-acilo seleccionado de O-éster y O-tioéster,

acilo seleccionado de ácido carboxílico, aldehído, cetona, éster y tioéster,

5 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 10 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 15 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 20 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 25 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltripiridilo sustituido o no sustituido, alquiltrifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltriofenilo sustituido o no sustituido, alquiltripirrolilo sustituido o no sustituido, alquinoxazolilo sustituido o no sustituido, alquinoxazolilo sustituido o no sustituido, alquidiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula IX se selecciona de las siguientes estructuras,

40

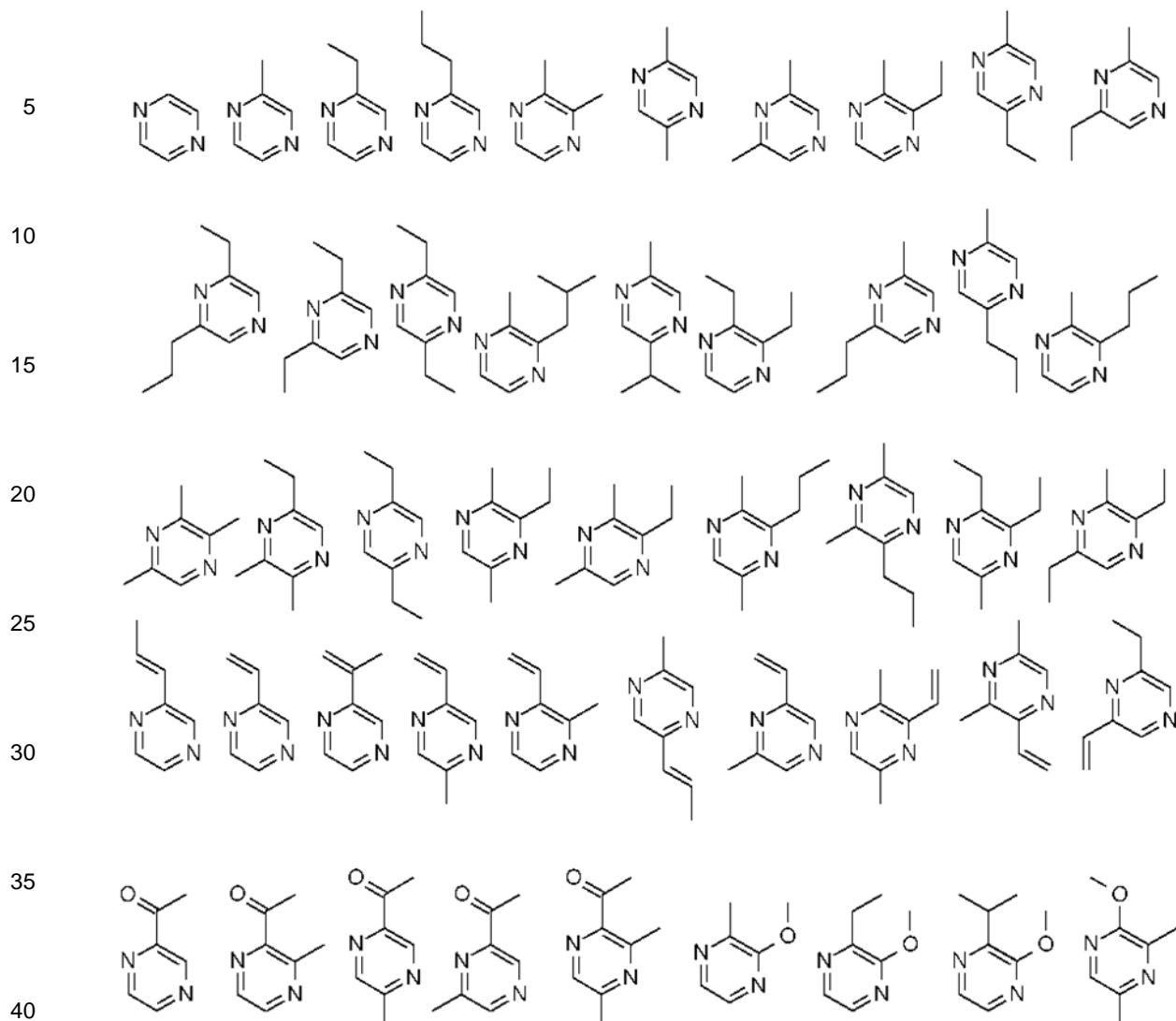
45

50

55

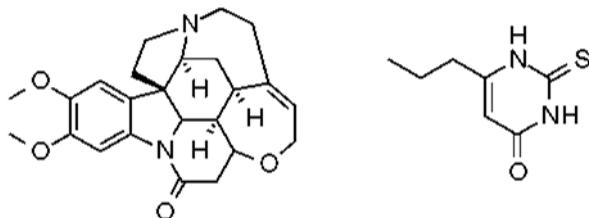
60

65



También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,

45

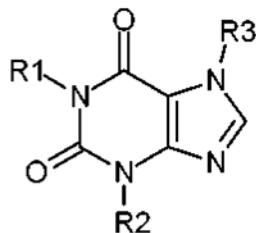


en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

60

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural X,

65



(X),

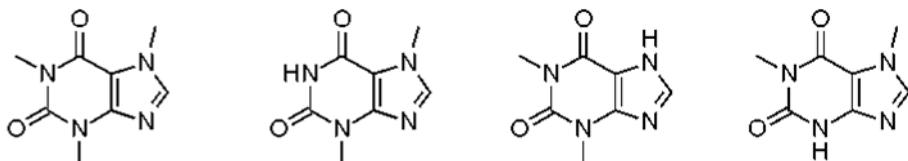
en donde

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de:

15 H, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇ y alquilcicloalquilo C₄ - C₈; y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

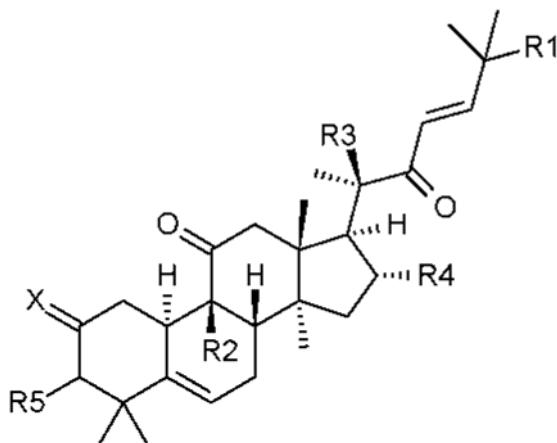
En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula X se selecciona de las siguientes estructuras,

20



30 Las composiciones descritas en la presente descripción comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XI,

35



40 (XI),

en donde

55 R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de:

H, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-alquilcicloalquilo, O-acilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido;

60 X se selecciona de:

O, S, NH y NR, donde R es alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada; y

65 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XI,
 R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de:

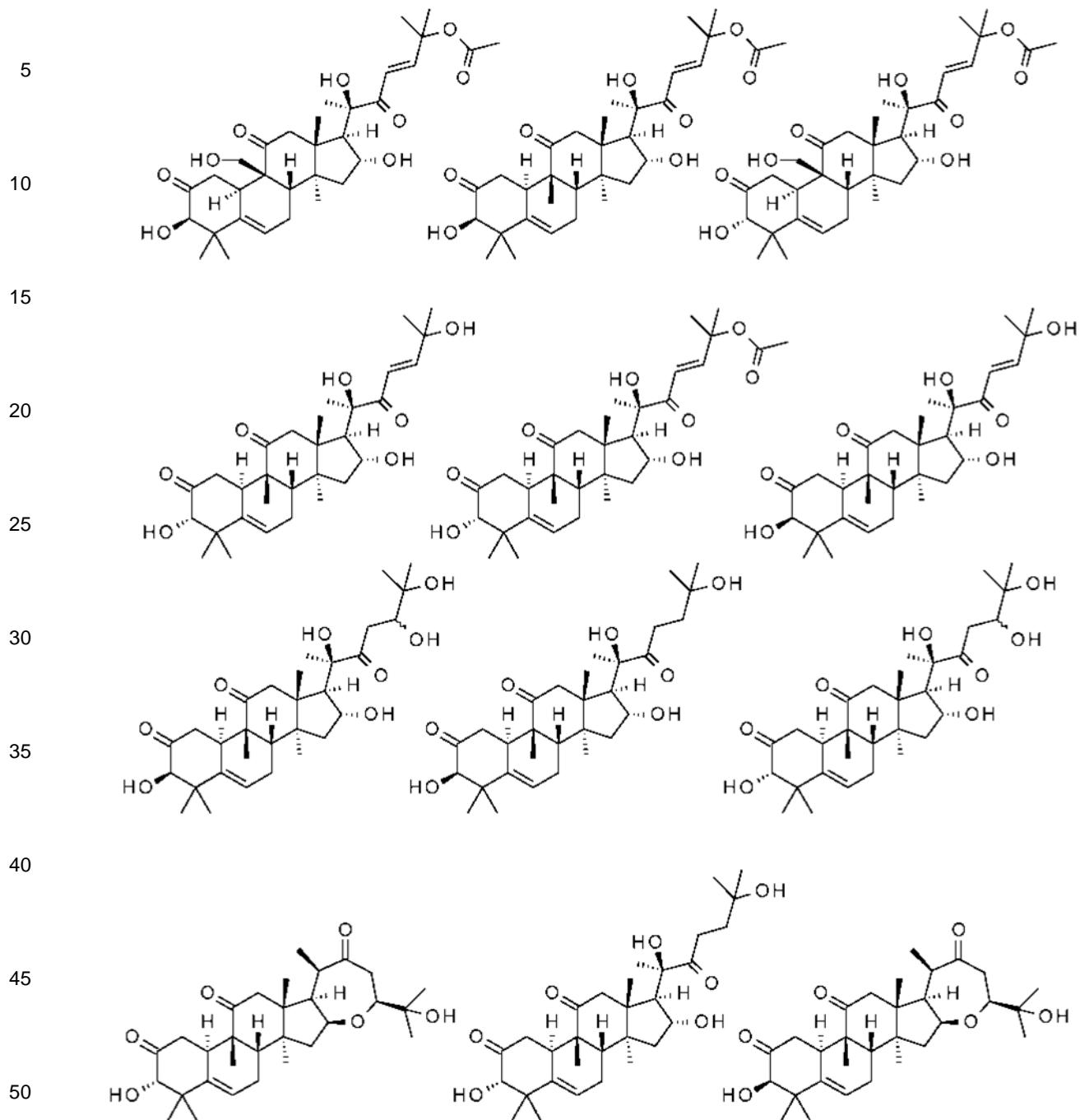
- 5 O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,
 O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇),
 O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈),
 O-acilo seleccionado de O-éster y O-tioéster,
 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido,
 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y
 alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquipiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquipirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquipirazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido; y
 R se selecciona de:
 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XI se selecciona de las siguientes estructuras,

55

60

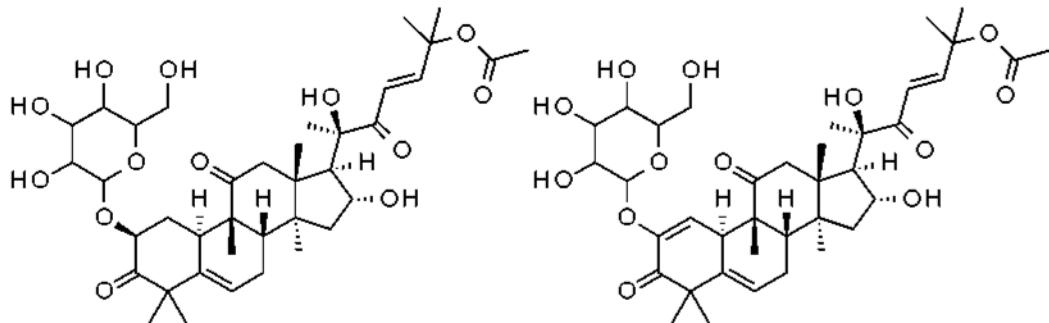
65



55 Las composiciones descritas en la presente descripción comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,

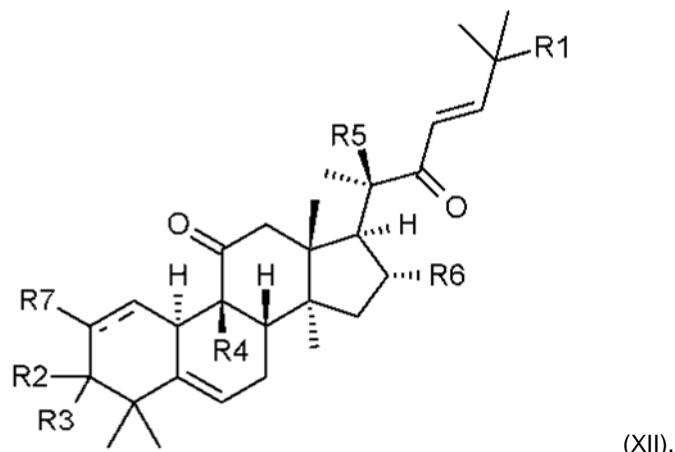
60

65



15 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

20 Las composiciones descritas en la presente descripción comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XII,



40 en donde

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de:

H, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-alquilcicloalquilo, O-acilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno está en forma de amida, carbamato o urea, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido;

con la condición de que

cuando uno de R₁ o R₂ está sustituido, el otro de R₁ y R₂ debe ser hidrógeno
o

55 R₁ y R₂ se combinan para representar un grupo carbonilo (C=O), un grupo tiocarbonilo (C=S), un grupo imino (C=NH) o un grupo imino (C=NR) sustituido;

60 y en donde el enlace adyacente a R₇ puede ser un enlace CC simple o un enlace CC doble; y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XII,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de:

65 O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,
O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇),

O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈),
 O-acilo seleccionado de O-éster y O-tioéster,
 5 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 10 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 15 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 20 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 25 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido,
 30 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltripiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquiltripirrolilo sustituido o no sustituido, alquinoxazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido.
 35

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XII se selecciona de las siguientes estructuras,

40

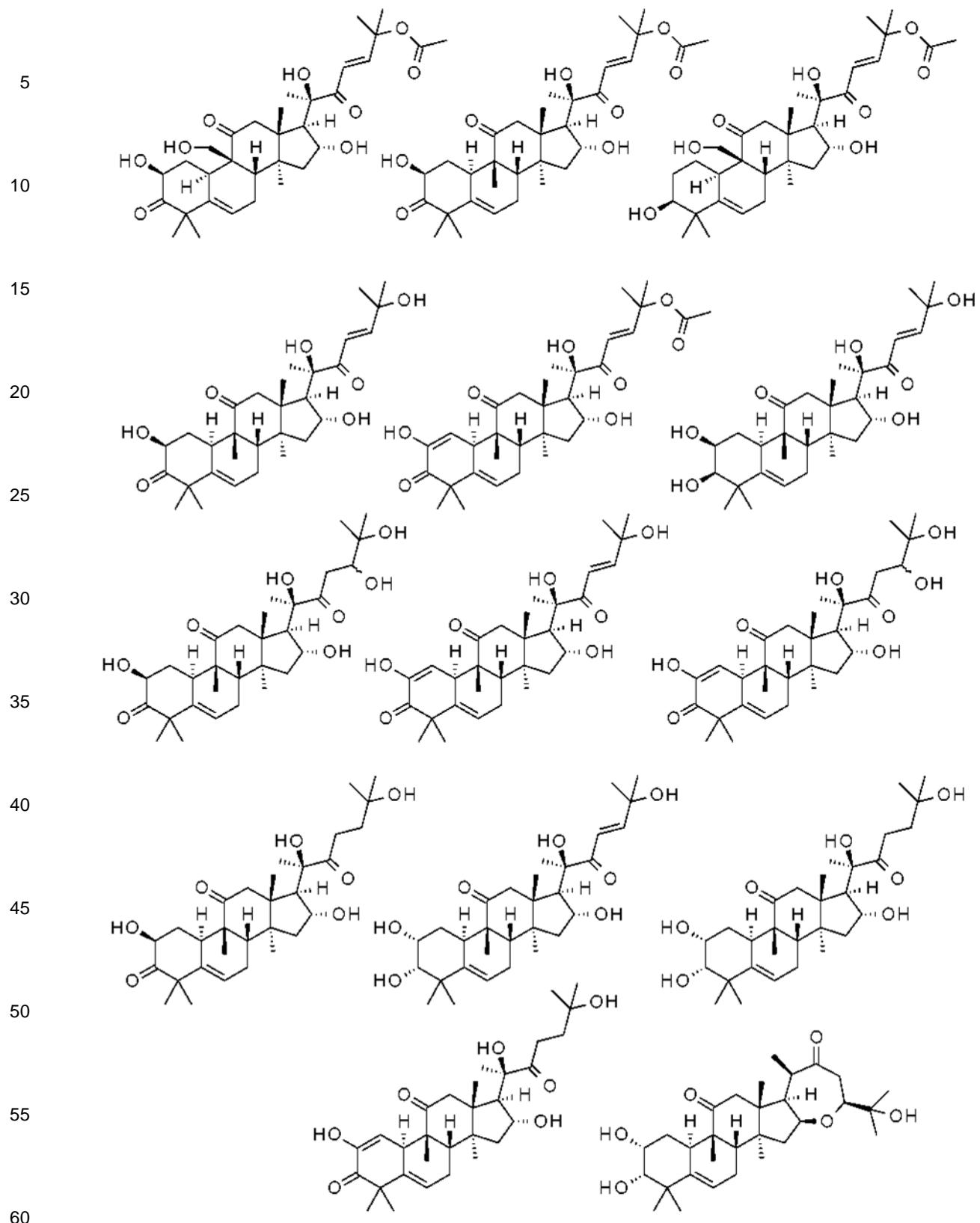
45

50

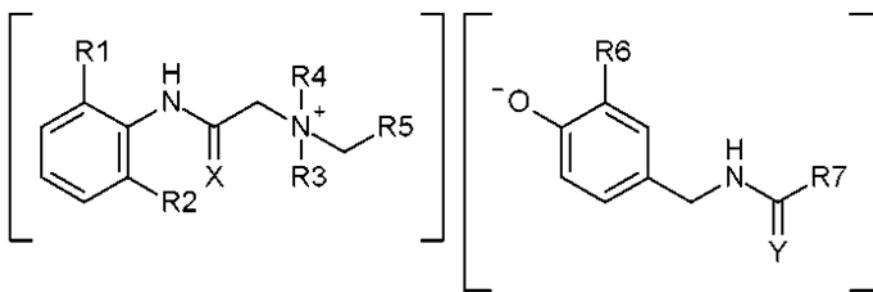
55

60

65



Las composiciones descritas en la presente descripción comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XIII,



en donde

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

H, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, y alquilcicloalquilo C₄ - C₈;

X y Y se seleccionan independientemente de:

O y S;

R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de:

alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₈ y arilo sustituido o no sustituido;

R₆ se selecciona de:

H, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo y O-alquilcicloalquilo;

R₇ se selecciona de:

alquilo C₇ a C₁₂ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquenilo C₇ a C₁₂ de cadena lineal o de cadena ramificada, y alquinilo C₇ a C₁₂ de cadena lineal o de cadena ramificada; y

en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XIII,

R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de:

arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido;

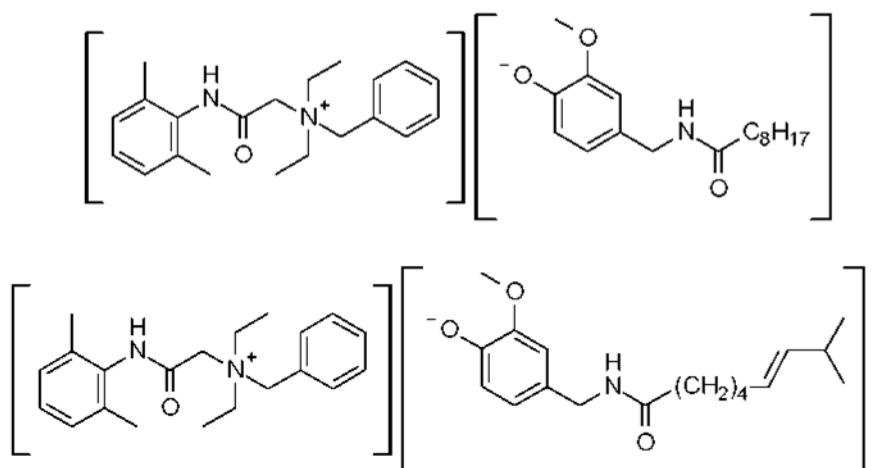
R₆ se selecciona de:

O-alquilo seleccionado de O-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,

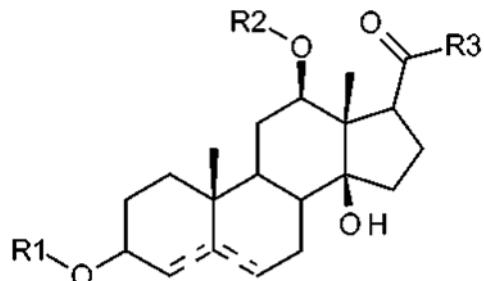
O-cicloalquilo seleccionado de O-cicloalquilo (C₃ - C₇), y

O-alquilcicloalquilo seleccionado de O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈).

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XIII se selecciona de las siguientes estructuras,



Las composiciones descritas en la presente descripción comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XIV,



15 en donde

R₁ se selecciona de:

H, residuo de 6-desoxicarbohidrato, un polímero de 2-20 residuos de 6-desoxicarbohidrato, residuo de 2,6-didesoxicarbohidrato, un polímero de 2-20 residuos de 2,6-didesoxicarbohidrato, residuo de glucosa, un polímero de 2-20 residuos de glucosa y un polímero de 2-20 subunidades que consiste en una combinación de residuos de 6-desoxicarbohidrato, residuos de 2,6-didesoxicarbohidrato y residuos de glucosa;

R₂ se selecciona de:

H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquiheteroarilo sustituido o no sustituido, tigloilo, aroilo y alcoilo sustituidos o no sustituidos; y

R₃ se selecciona de:

alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N;

y en donde las líneas de puntos indican la presencia opcional de un enlace doble C₄-C₅ o un enlace doble C₅-C₆; y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

35 En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XIV,

R₂ se selecciona de:

40 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,

45 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido,

50 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y

55 alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquipiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquipirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquiosoazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquipirazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido,

60 aroilo sustituido o no sustituido seleccionado de benzoilo sustituido o no sustituido; y

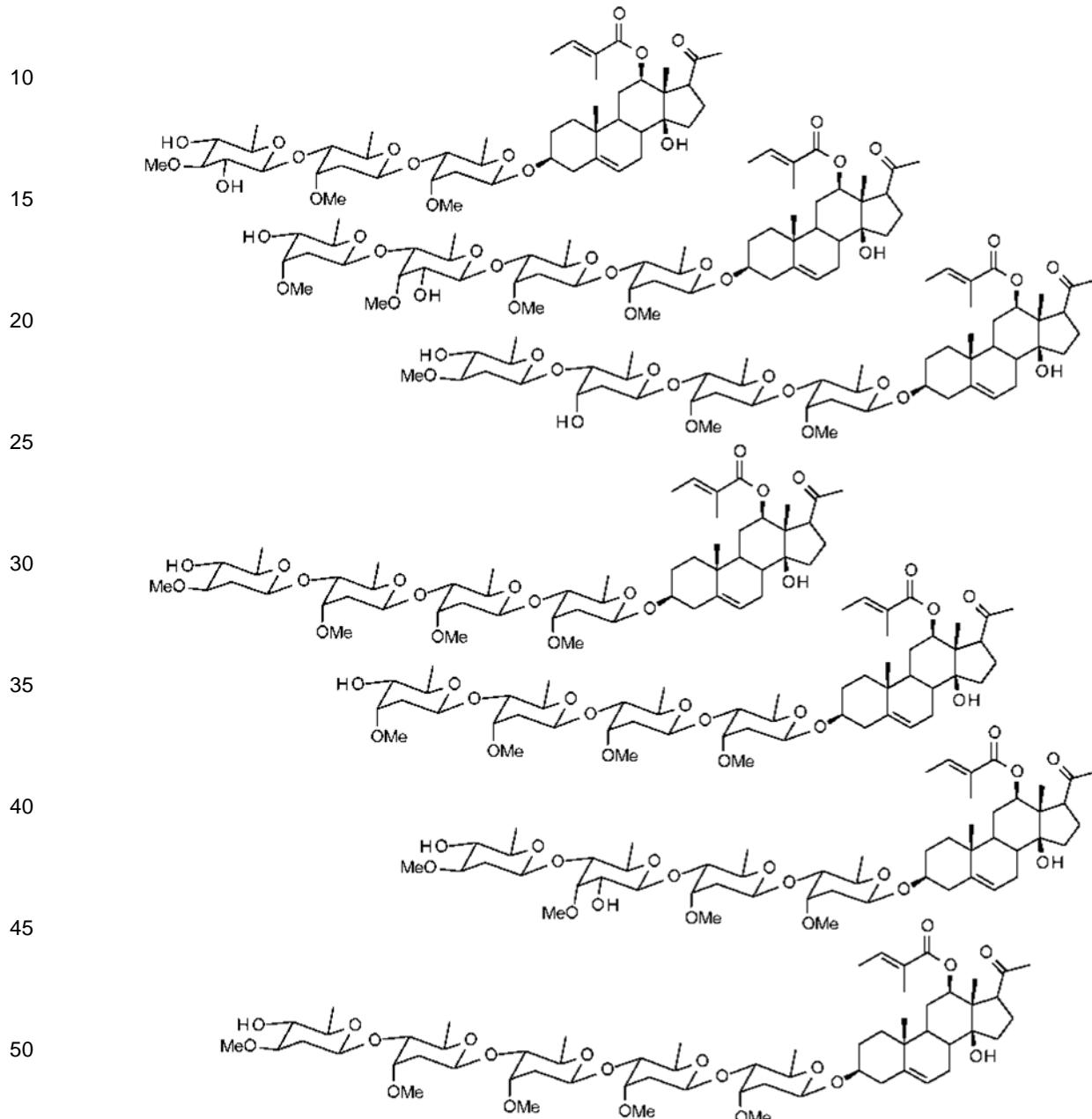
R₃ se selecciona de:

65 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de

cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XIV se selecciona de las siguientes estructuras,

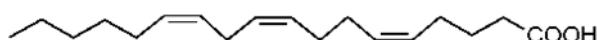
5



55

Las composiciones descritas en la presente descripción comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un ácido pinolénico en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto. En algunas modalidades, el ácido pinolénico es

60

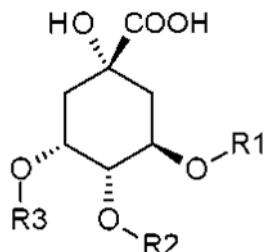


65

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XV,

5

10



(XV),

en donde

15 R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de:

H, CO-alquilo, CO-cicloalquilo, CO-alquilcicloalquilo,
 CO-ariilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-fenilo, CO-fenilo sustituido, CO-naftilo, CO-naftilo sustituido,

20 CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquilfenilo, CO-alquilfenilo sustituido, CO-alquilnaftilo, CO-alquinnaftilo sustituido, y

CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquenilfenilo, CO-alquenilfenilo sustituido, CO-alquenilnaftilo, CO-alquenilnaftilo sustituido, CO-cinamoilo, CO-cumarilo, CO-cafeoilo y CO-ferruloilo; y

25 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

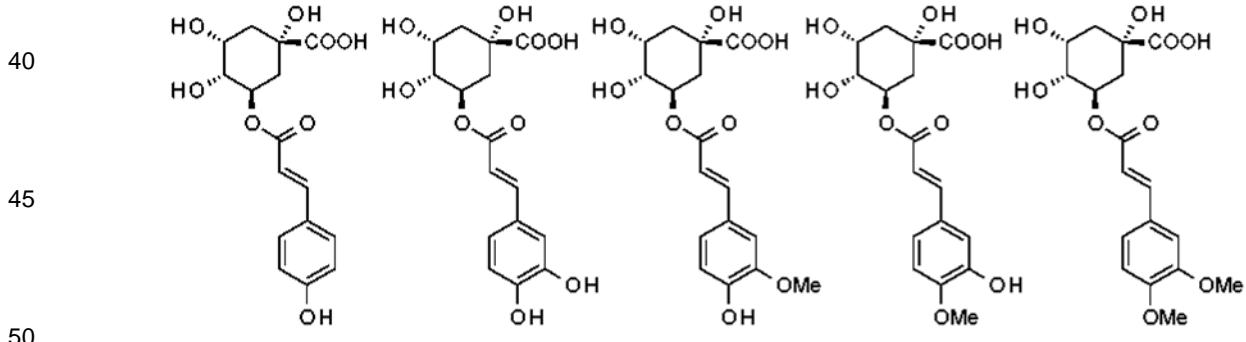
En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XV,

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de:

30

CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₈) de cadena lineal o de cadena ramificada,CO-cicloalquilo seleccionado de CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), yCO-alquilcicloalquilo seleccionado de CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈).

35 En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XV se selecciona de las siguientes estructuras,

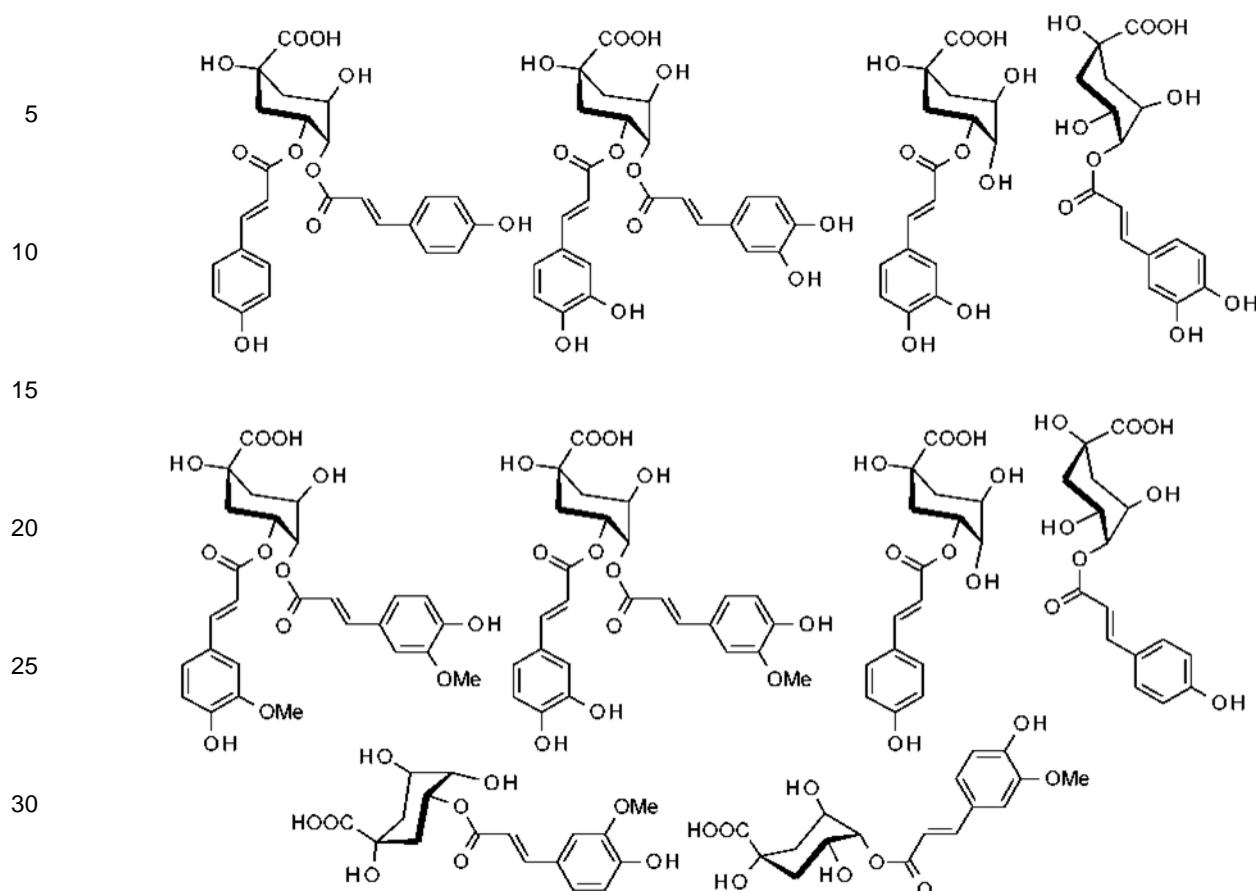


En otras modalidades, un compuesto de Fórmula XV se selecciona de las siguientes estructuras,

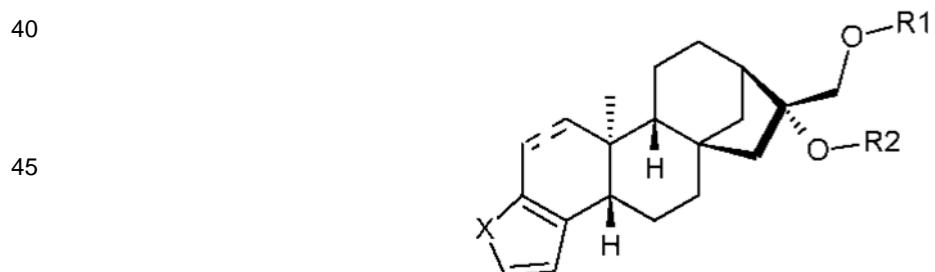
55

60

65



También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XVI,



(XVI),

en donde

X se selecciona de:

55 O, S, NH y NR, donde R es alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀ o CO-alquilo;

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

60 H, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido; CO-alquilo, CO-cicloalquilo, CO-alquilcicloalquilo, CO-arilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-fenilo, CO-fenilo sustituido, CO-naftilo, CO-naftilo sustituido,

65

CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquilfenilo, CO-alquilfenilo sustituido, CO-alquilnaftilo, CO-alquilnaftilo sustituido, y
 CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquenilfenilo, CO-alquenilfenilo sustituido, CO-alquenilnaftilo, CO-alquenilnaftilo sustituido, CO-cinamoilo, CO-cumaroilo, CO-cafeoilo y CO-ferruloilo; y

5 en donde el enlace adyacente al anillo heterocíclico es un enlace simple o doble; y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

10 En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XVI,

R se selecciona de:

CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada;

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

15 alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,

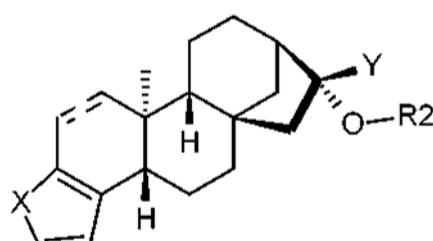
20 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido,

25 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y

30 alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquipiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquipirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquipirazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido,

35 CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₂₂) de cadena lineal o de cadena ramificada, CO-alquenilo seleccionado de CO-alquenilo (C₁ - C₂₂) de cadena lineal o de cadena ramificada, CO-cicloalquilo seleccionado de CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y CO-alquilcicloalquilo seleccionado de CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈).

40 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XVII,



55 en donde

X se selecciona de:

O, S, NH y NR, donde R es alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, o CO-alquilo; y

60 Y se selecciona de:

CHO, COOH y COOZ, donde Z es alquilo C₁ a C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ a C₇, alquilcicloalquilo C₄ a C₁₀ o CO-alquilo,

R₂ se selecciona de:

65 H, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

5 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido; CO-alquilo, CO-cicloalquilo, CO-alquilcicloalquilo,

10 CO-ariilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-fenilo, CO-fenilo sustituido, CO-naftilo, CO-naftilo sustituido,

CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquilfenilo, CO-alquilfenilo sustituido, CO-alquinnaftilo, CO-alquinnaftilo sustituido, y

15 CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquenilfenilo, CO-alquenilfenilo sustituido, CO-alquenilnaftilo, CO-alquenilnaftilo sustituido, CO-cinamoilo, CO-cumaroilo, CO-cafeoilo y CO-ferruloilo; y

en donde el enlace adyacente al anillo heterocíclico es un enlace simple o doble; y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

15 En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XVII,

R se selecciona de:

CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada;

Z se selecciona de:

CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada;

20 R₂ se selecciona de:

25 alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio,

30 alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,

35 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido,

40 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y

45 alquilheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltripiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquiltripirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido,

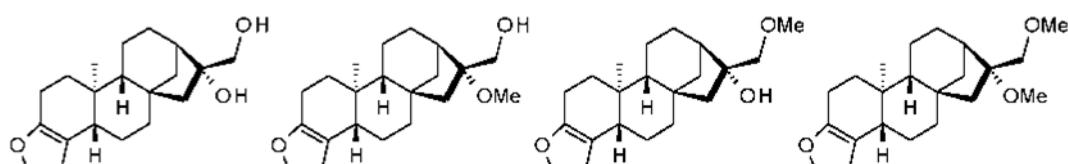
CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₂₂) de cadena lineal o de cadena ramificada,

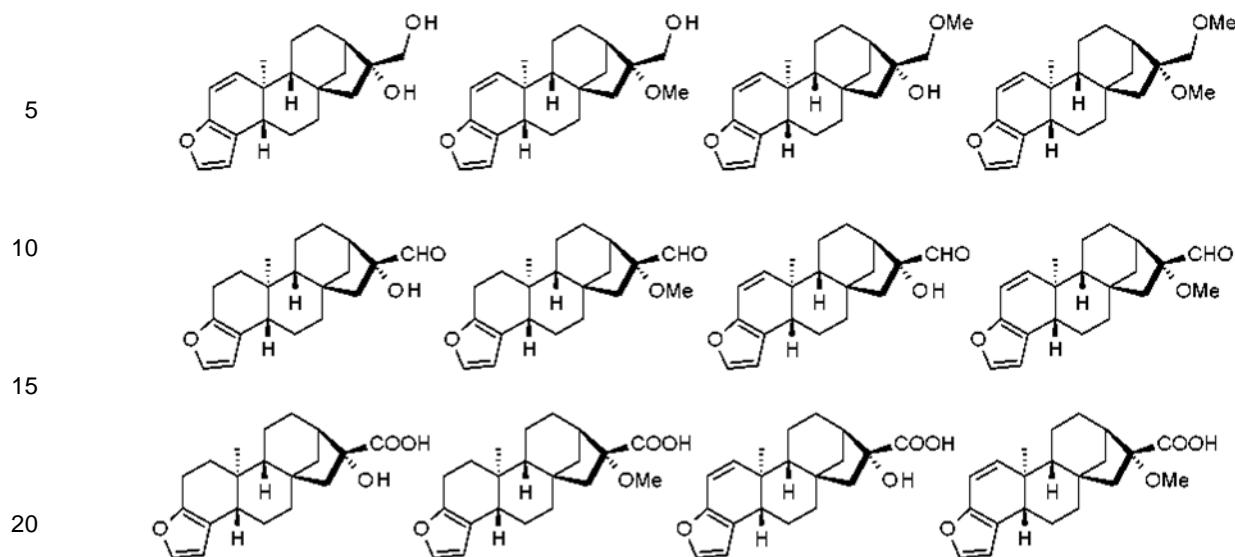
CO-alquenilo seleccionado de CO-alquenilo (C₁ - C₂₂) de cadena lineal o de cadena ramificada,

CO-cicloalquilo seleccionado de CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y

CO-alquilcicloalquilo seleccionado de CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈).

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XVI o Fórmula XVII se selecciona de las siguientes estructuras,





25 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XVIII,



(XVIII),

en donde

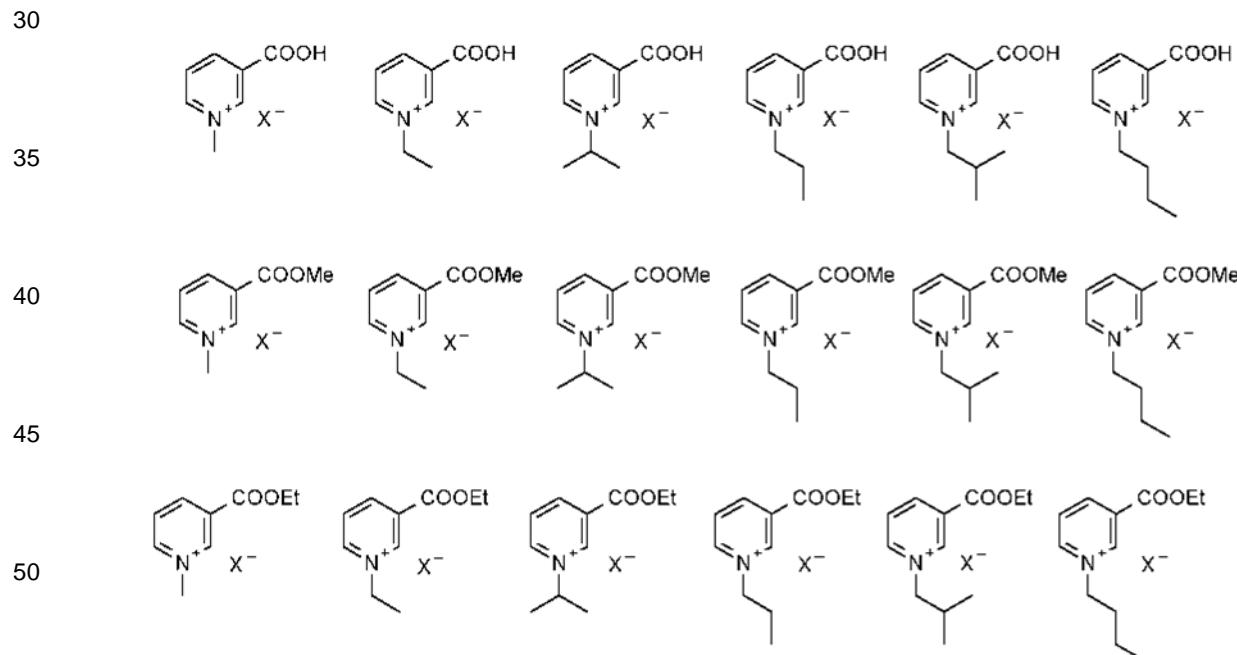
- 40 X es un anión orgánico o inorgánico;
o
X es un zwitterión interno cuando R₁ es H;
R₁ se selecciona de:
- 45 H, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquicicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido; CO-alquilo, CO-cicloalquilo, CO-alquicicloalquilo, CO-arilo sustituido o no sustituido, CO-alquilarilo sustituido o no sustituido, y CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido; y
R₂ se selecciona de:
alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquicicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N; y
en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 55 60 En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XVIII,
X se selecciona de:
F, Cl, Br, acetato o sulfato;
R₁ se selecciona de:
- 65 alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio,

5 alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
10 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido,
15 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquipiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquipirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido; y

20 R₂ se selecciona de:

20 alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo.

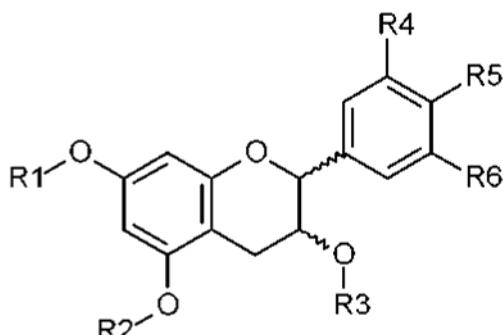
En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XVIII se selecciona de las siguientes estructuras,



55 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XIX,

60

65



(XIX),

en donde

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de:

20 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquicicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido, CO-alquilo, CO-alquenilo, CO-cicloalquilo, CO-alquilcicloalquilo, CO-ariilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-fenilo, CO-fenilo sustituido, CO-naftilo, CO-naftilo sustituido, CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquilfenilo, CO-alquilfenilo sustituido, CO-alquilnaftilo, CO-alquinnaftilo sustituido, CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquenilfenilo, CO-alquenilfenilo sustituido, CO-alquenilnaftilo, CO-alquenilnaftilo sustituido, CO-cinamoilo, CO-cumarilo, CO-cafeoilo y CO-ferruloilo; y

25

30

R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de:

35 H, OH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-cicloalquilo (C₃ - C₇), O-heterocicloalquilo (C₂ - C₆), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, O-alquicicloalquilo (C₄ - C₁₀), O-alquilheterocicloalquilo (C₃ - C₉), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, O-CO-alquilo, O-CO-alquenilo, O-CO-cicloalquilo, O-CO-alquilcicloalquilo, O-CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-fenilo, O-CO-fenilo sustituido, O-CO-naftilo, O-CO-naftilo sustituido, O-CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-alquilfenilo, O-CO-alquilfenilo sustituido, O-CO-alquinnaftilo, O-CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-alquenilfenilo, O-CO-alquenilfenilo sustituido, O-CO-alquenilnaftilo, O-CO-alquenilnaftilo sustituido, O-CO-cinamoilo, O-CO-cumarilo, O-CO-cafeoilo y O-CO-ferruloilo; y

40

45

en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

50 En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XIX,
R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de:

55 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo, arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquinalftilo, alquinalftilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no

60

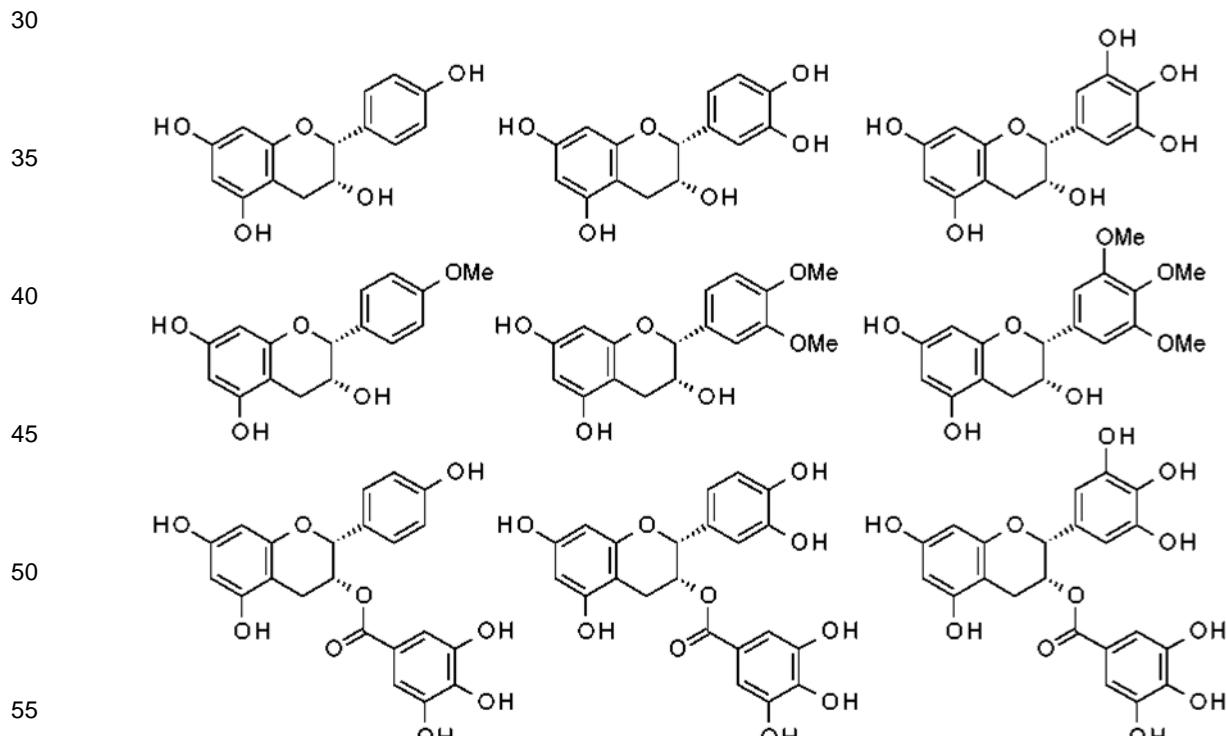
65

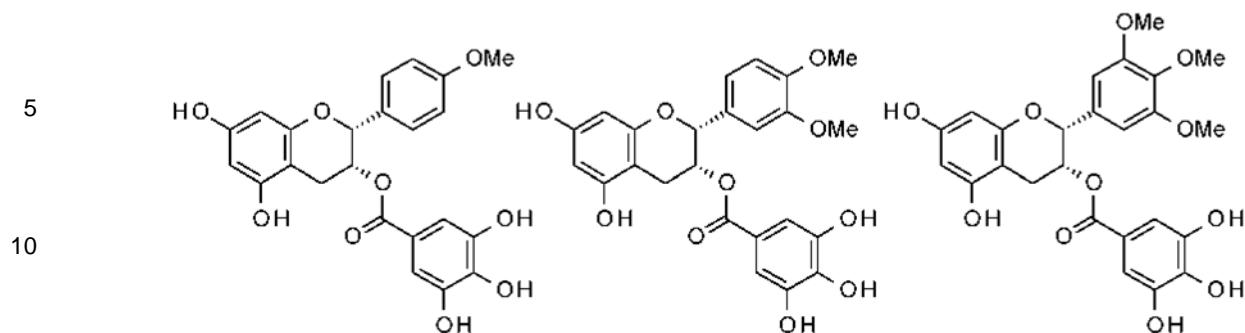
5 sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y
 10 alquilheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltrípido sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquiltrípido sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquiloxazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y
 15 CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada,
 20 CO-alquenilo seleccionado de CO-alquenilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada,
 25 CO-cicloalquilo seleccionado de CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y
 CO-alquilcicloalquilo seleccionado de CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈); y

R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de:

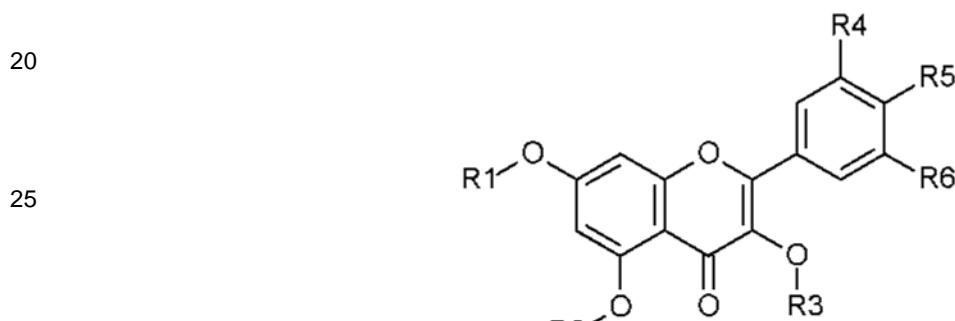
15 O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 20 O-CO-alquilo seleccionado de O-CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada,
 25 O-CO-alquenilo seleccionado de O-CO-alquenilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-CO-cicloalquilo seleccionado de O-CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y
 O-CO-alquilcicloalquilo seleccionado de O-CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈).

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XIX se selecciona de las siguientes estructuras,





15 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XX,



(XX),

en donde

35 R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de:

40 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido, CO-alquilo, CO-alquenilo, CO-cicloalquilo, CO-alquilcicloalquilo, CO-arilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-fenilo, CO-fenilo sustituido, CO-naftilo, CO-naftilo sustituido, CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquilfenilo, CO-alquilfenilo sustituido, CO-alquilnaftilo, CO-alquinnaftilo sustituido, CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquenilfenilo, CO-alquenilfenilo sustituido, CO-alquenilnaftilo, CO-alquenilnaftilo sustituido, CO-cinamoilo, CO-cumaroilo, CO-cafeilo y CO-ferruloilo; y

45 R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de:

50 H, OH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-cicloalquilo (C₃ - C₇), O-heterocicloalquilo (C₂ - C₆), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₁₀), O-alquilheterocicloalquilo (C₃ - C₉), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, O-CO-alquilo, O-CO-alquenilo, O-CO-cicloalquilo, O-CO-alquilcicloalquilo, O-CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-fenilo, O-CO-fenilo sustituido, O-CO-naftilo, O-CO-naftilo sustituido, O-CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-alquilfenilo, O-CO-alquilfenilo sustituido, O-CO-alquinnaftilo, O-CO-alquenilarilo sustituido, O-CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-alquenilfenilo, O-CO-alquenilfenilo sustituido, O-CO-alquenilnaftilo, O-CO-alquenilnaftilo sustituido, O-CO-cinamoilo, O-CO-cumaroilo, O-CO-cafeilo y O-CO-ferruloilo; y

65 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XX,

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de:

5 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
10 arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido,
15 heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y
20 alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquiltripiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquiltripirrolilo sustituido o no sustituido, alquinoxazolilo sustituido o no sustituido, alquiloxazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido,
25 CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, CO-alquenilo seleccionado de CO-alquenilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, CO-cicloalquilo seleccionado de CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y
CO-alquilcicloalquilo seleccionado de CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈); y

R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de:

30 O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
35 O-CO-alquilo seleccionado de O-CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-CO-alquenilo seleccionado de O-CO-alquenilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-CO-cicloalquilo seleccionado de O-CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y
40 O-CO-alquilcicloalquilo seleccionado de O-CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈).

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XX se selecciona de las siguientes estructuras,

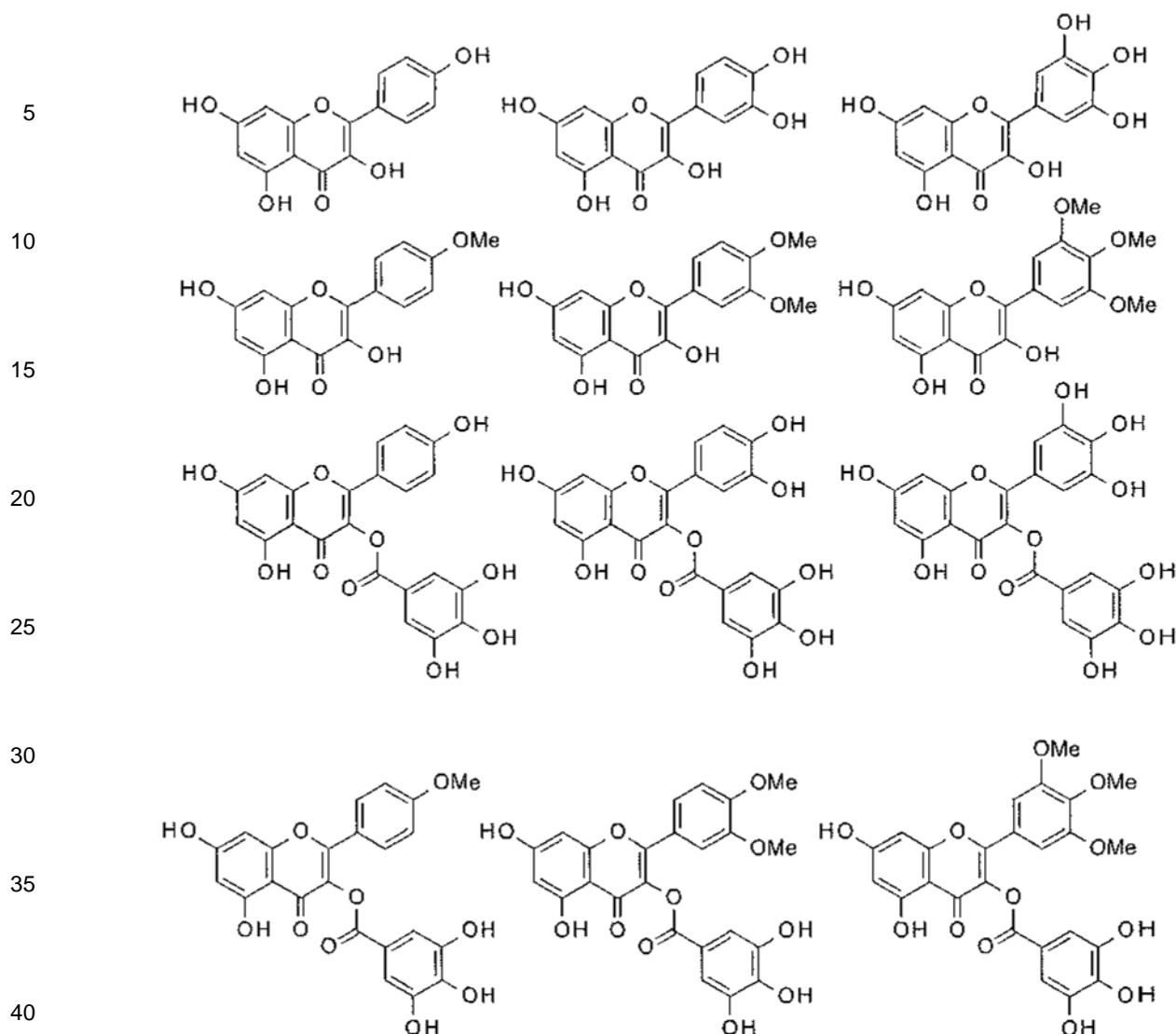
45

50

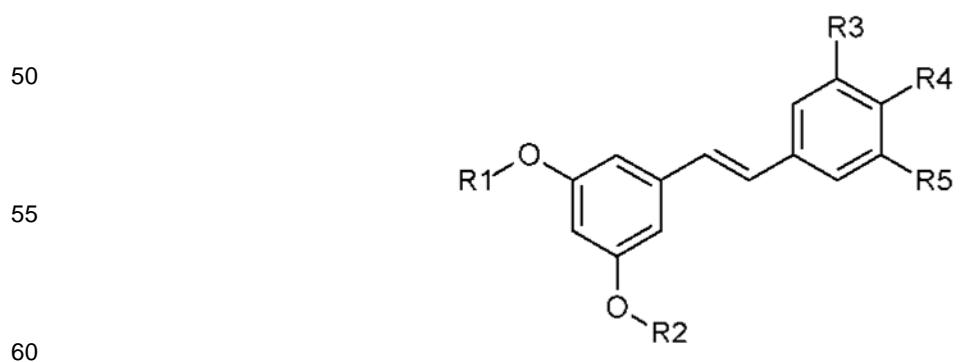
55

60

65



45 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XXI,



en donde

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de:

5 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquicicloalquilo C₄ - C₁₀, alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, arilo sustituido o no sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y alquilheteroarilo sustituido o no sustituido, CO-alquilo, CO-alquenilo, CO-cicloalquilo, CO-alquicicloalquilo, CO-arilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-fenilo, CO-fenilo sustituido, CO-naftilo, CO-naftilo sustituido, CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquilfenilo, CO-alquilfenilo sustituido, CO-alquilnaftilo, CO-alquinnaftilo sustituido, CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de CO-alquenilfenilo, CO-alquenilfenilo sustituido, CO-alquenilnaftilo, CO-alquenilnaftilo sustituido, CO-cinamoilo, CO-cumarilo, CO-cafeoilo y CO-ferruloilo; y

10 R₃, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de:

15 H, OH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-cicloalquilo (C₃ - C₇), O-heterocicloalquilo (C₂ - C₆), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, O-alquicicloalquilo (C₄ - C₁₀), O-alquilheterocicloalquilo (C₃ - C₉), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, O-CO-alquilo, O-CO-alquenilo, O-CO-cicloalquilo, O-CO-alquicicloalquilo, O-CO-alquicicloalquilo, O-CO-arilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-fenilo, O-CO-fenilo sustituido, O-CO-naftilo, O-CO-naftilo sustituido, O-CO-alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-alquilfenilo, O-CO-alquilfenilo sustituido, O-CO-alquinnaftilo, O-CO-alquinnaftilo sustituido, O-CO-alquenilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de O-CO-alquenilfenilo, O-CO-alquenilfenilo sustituido, O-CO-alquenilnaftilo, O-CO-alquenilnaftilo sustituido, O-CO-cinamoilo, O-CO-cumarilo, O-CO-cafeoilo y O-CO-ferruloilo; y

20 R₃, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de:

25 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

30 En algunas modalidades, para un compuesto de Fórmula XXI, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

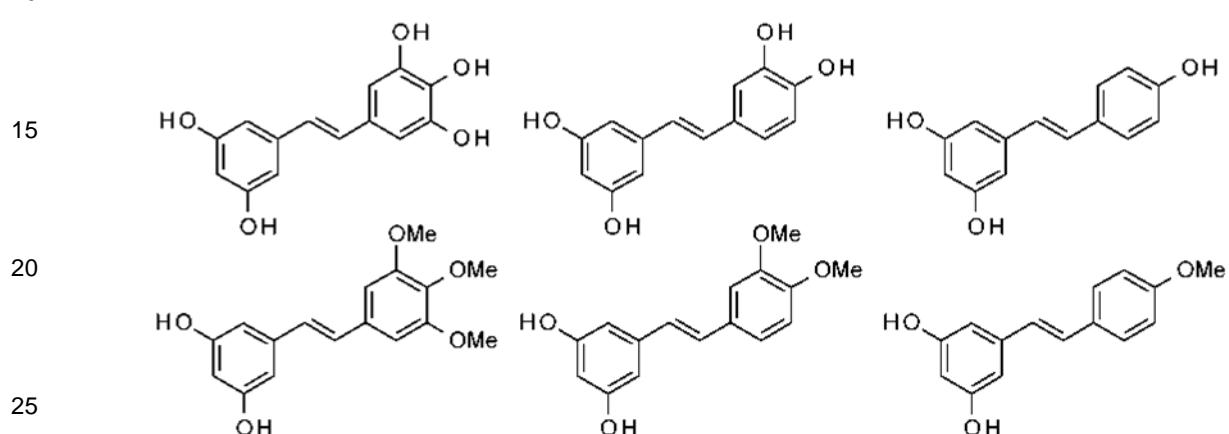
35 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con S-alquilo, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo, arilo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, alquilarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de piridilo sustituido o no sustituido, furanilo sustituido o no sustituido, tiofenilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, oxazolilo sustituido o no sustituido, isoxazolilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, y alquiheteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de alquipiridilo sustituido o no sustituido, alquifuranilo sustituido o no sustituido, alquiltiofenilo sustituido o no sustituido, alquipirrolilo sustituido o no sustituido, alquioxazolilo sustituido o no sustituido, alquilisoxazolilo sustituido o no sustituido, diazolilo sustituido o no sustituido, alquildiazolilo sustituido o no sustituido, alquipirazolilo sustituido o no sustituido, y alquiltriazolilo sustituido o no sustituido, CO-alquilo seleccionado de CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, CO-alquenilo seleccionado de CO-alquenilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, CO-cicloalquilo seleccionado de CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y CO-alquicicloalquilo seleccionado de CO-alquicicloalquilo (C₄ - C₈); y

R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de:

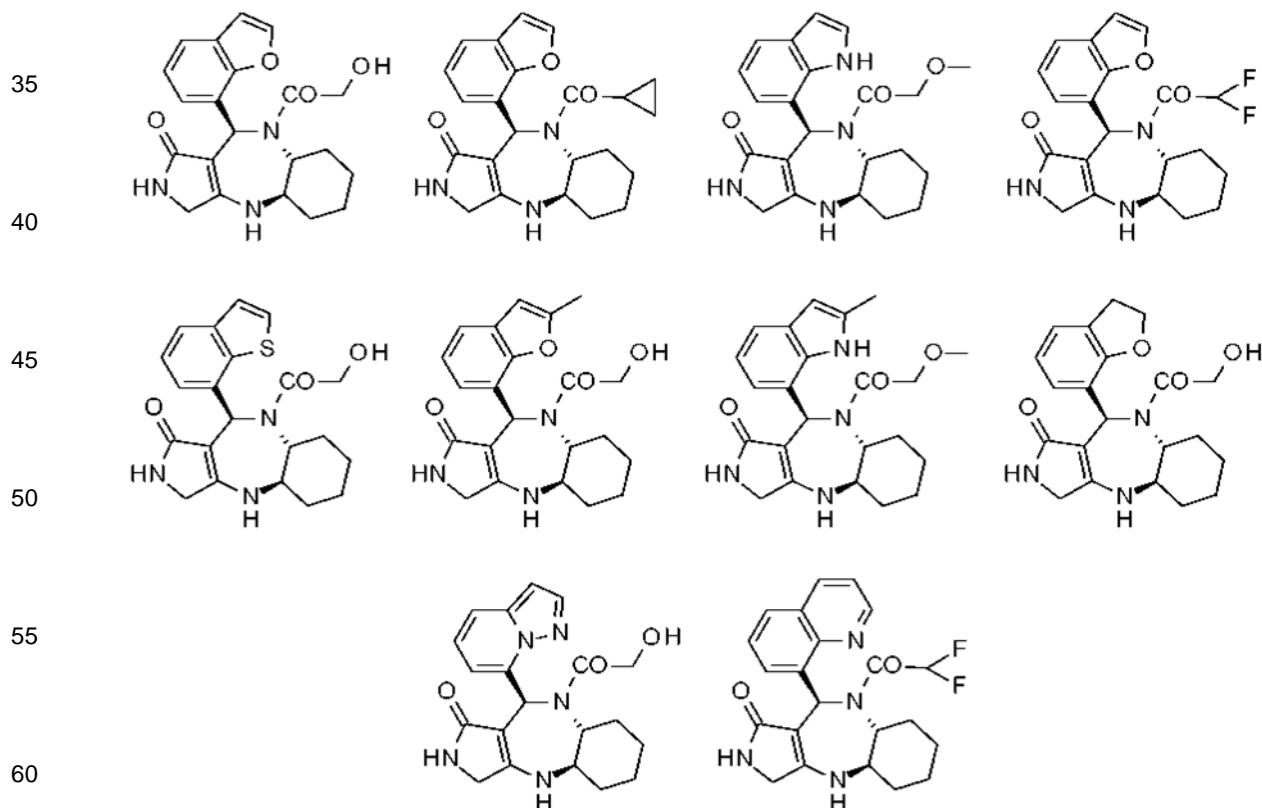
60 O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con oxígeno, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con silicio, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada heterosustituido con azufre, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con OH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con O-alquilo, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con SH, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido

5 con S-alquilo, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH₂, O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido con NH-alquilo,
 O-CO-alquilo seleccionado de O-CO-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada,
 O-CO-alquenilo seleccionado de O-CO-alquenilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada,
 O-CO-cicloalquilo seleccionado de O-CO-cicloalquilo (C₃ - C₇), y
 O-CO-alquilcicloalquilo seleccionado de O-CO-alquilcicloalquilo (C₄ - C₈).

10 En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XXI se selecciona de las siguientes estructuras,



30 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,



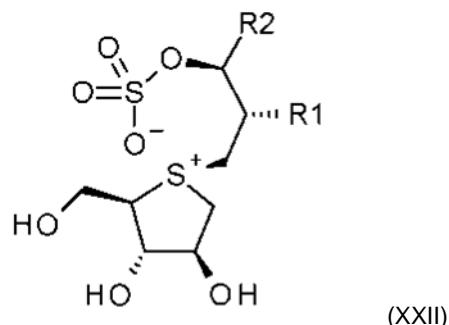
65 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XXII,

5

10

15



en donde

20

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

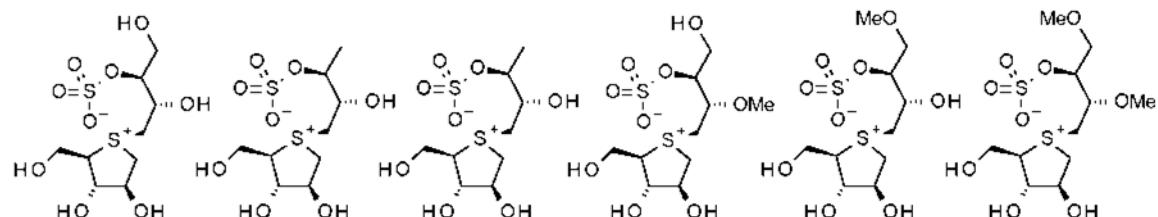
25

H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, O-[alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada] sustituido o no sustituido, O-[alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada] sustituido o no sustituido, O-[alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada] sustituido o no sustituido; y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

30

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XXII se selecciona de las siguientes estructuras,

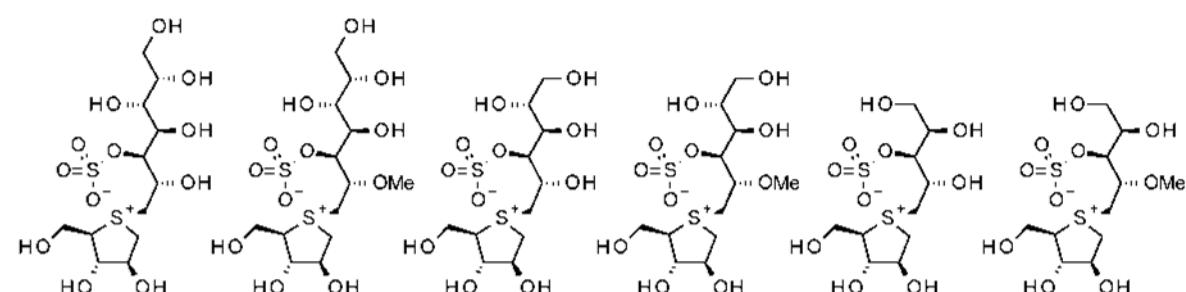
35



40

45

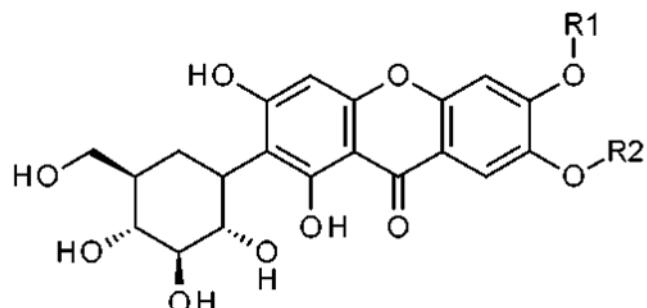
50



60

65

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de fórmula estructural XXIII,



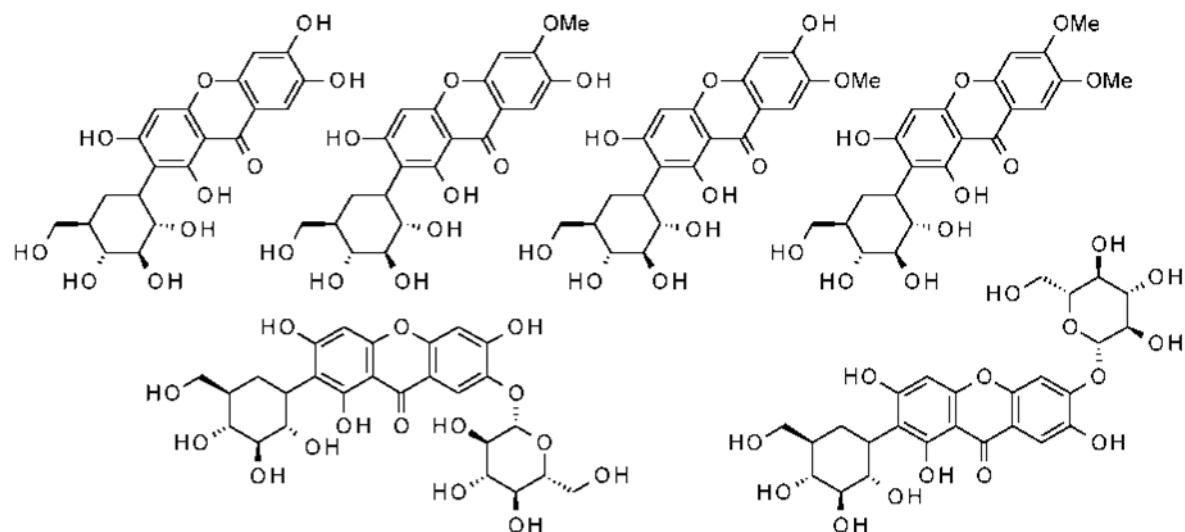
15 en donde

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

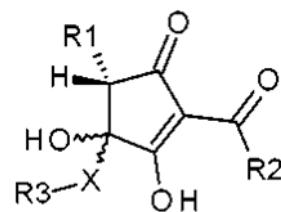
H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena lineal sustituido o no sustituido, alfa o beta glucosilo, alfa o beta fructosilo, alfa o beta manosilo, alfa o beta galactosilo, alfa o beta fucosilo; y

en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

25 En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XXIII se selecciona de las siguientes estructuras,



50 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XXIV,



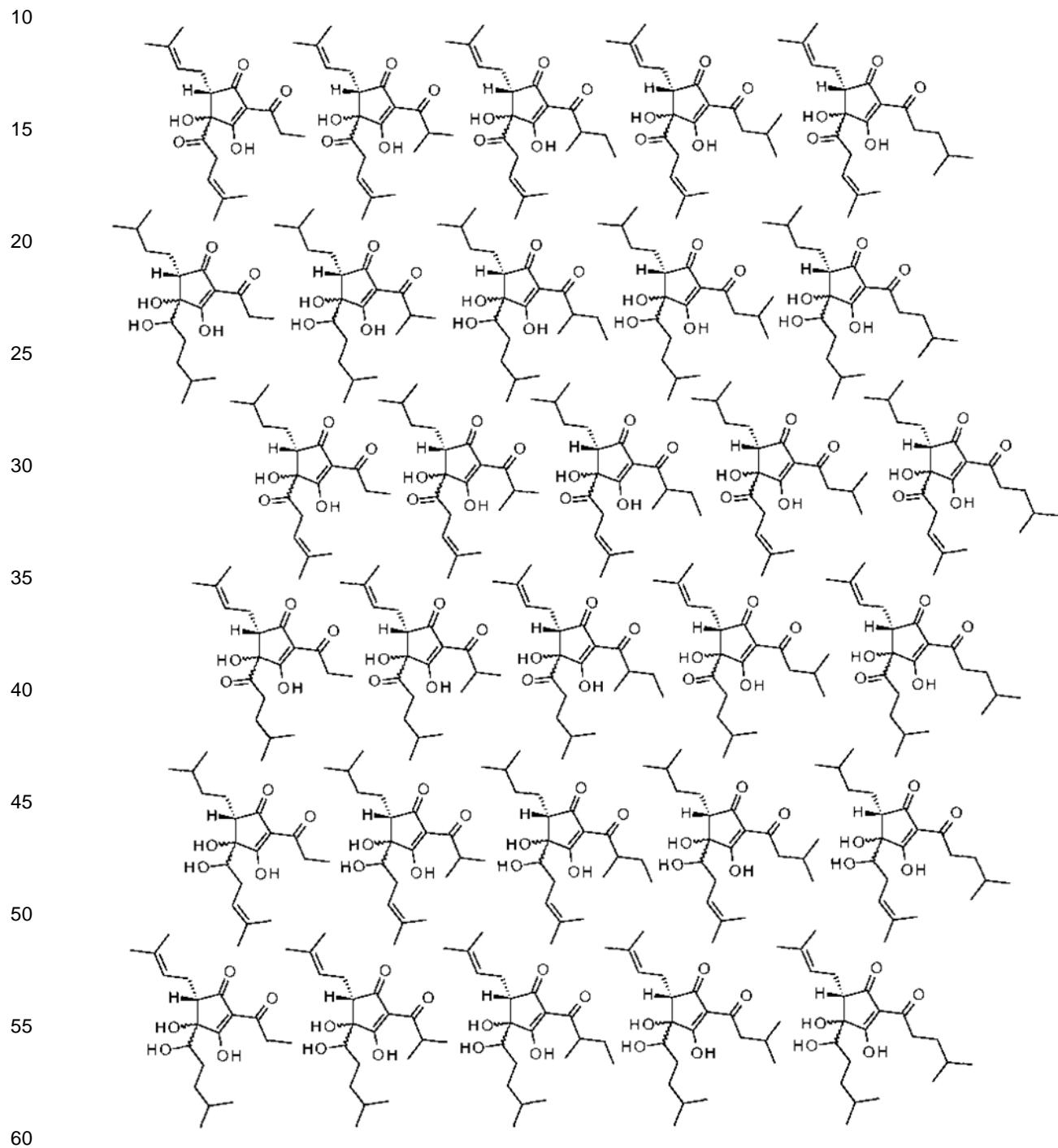
en donde

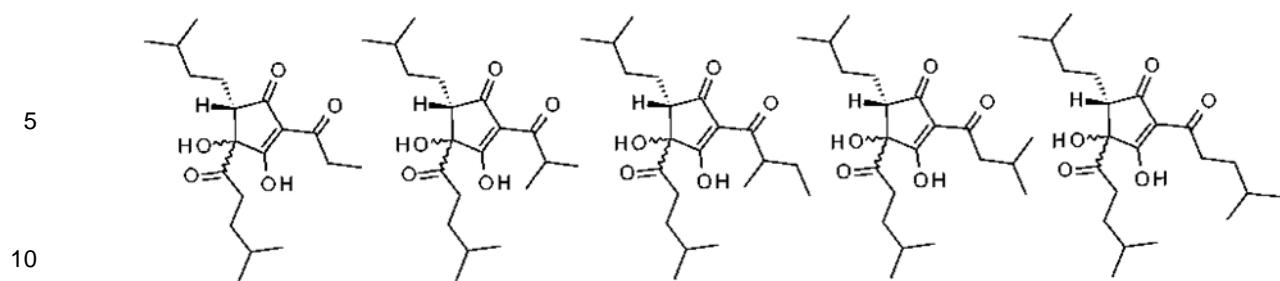
X es C=O o CHO; y

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de:

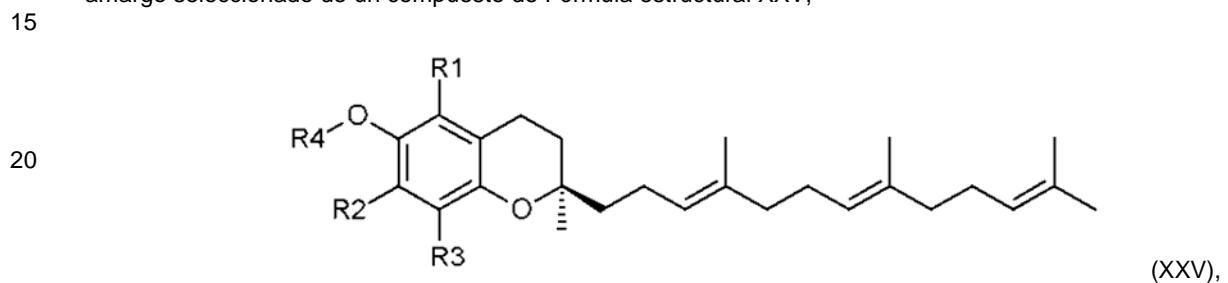
alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido; y
 5 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XXIV se selecciona de las siguientes estructuras,





15 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XXV,



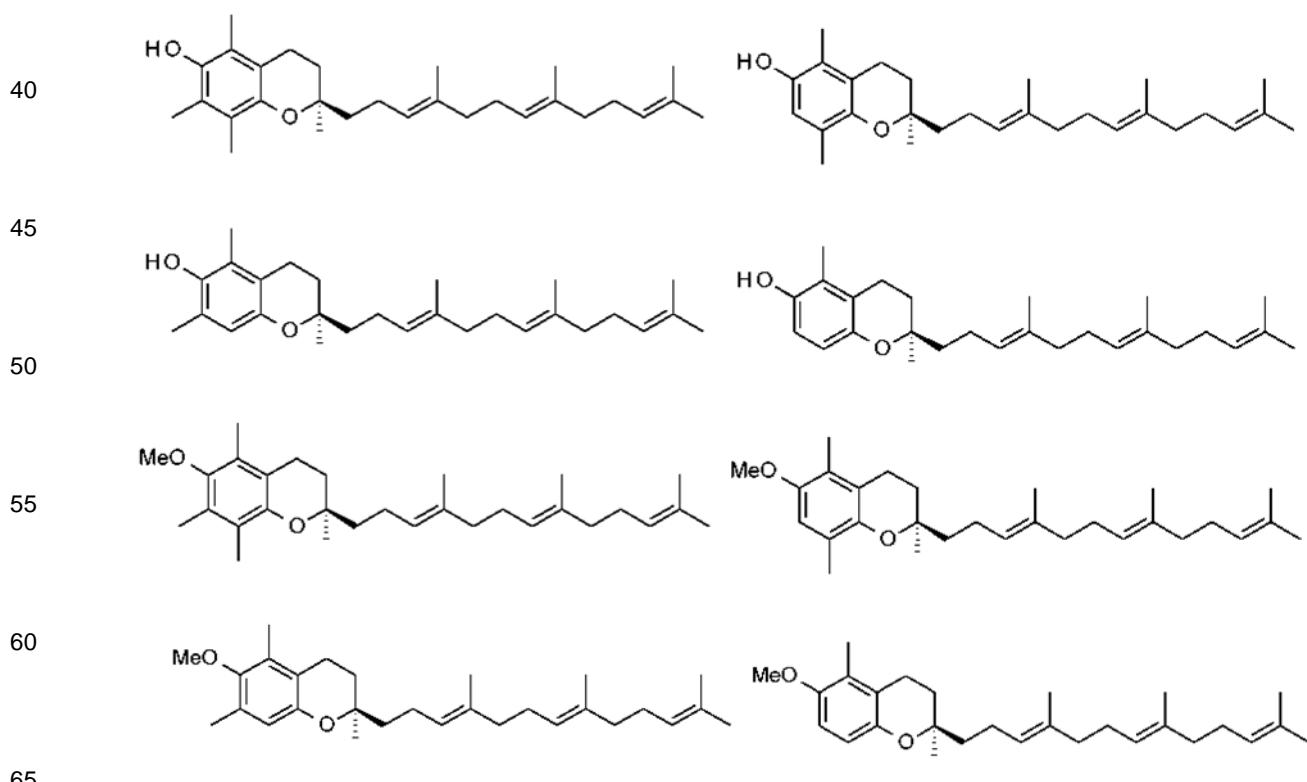
en donde

30 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de:

30 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido; y

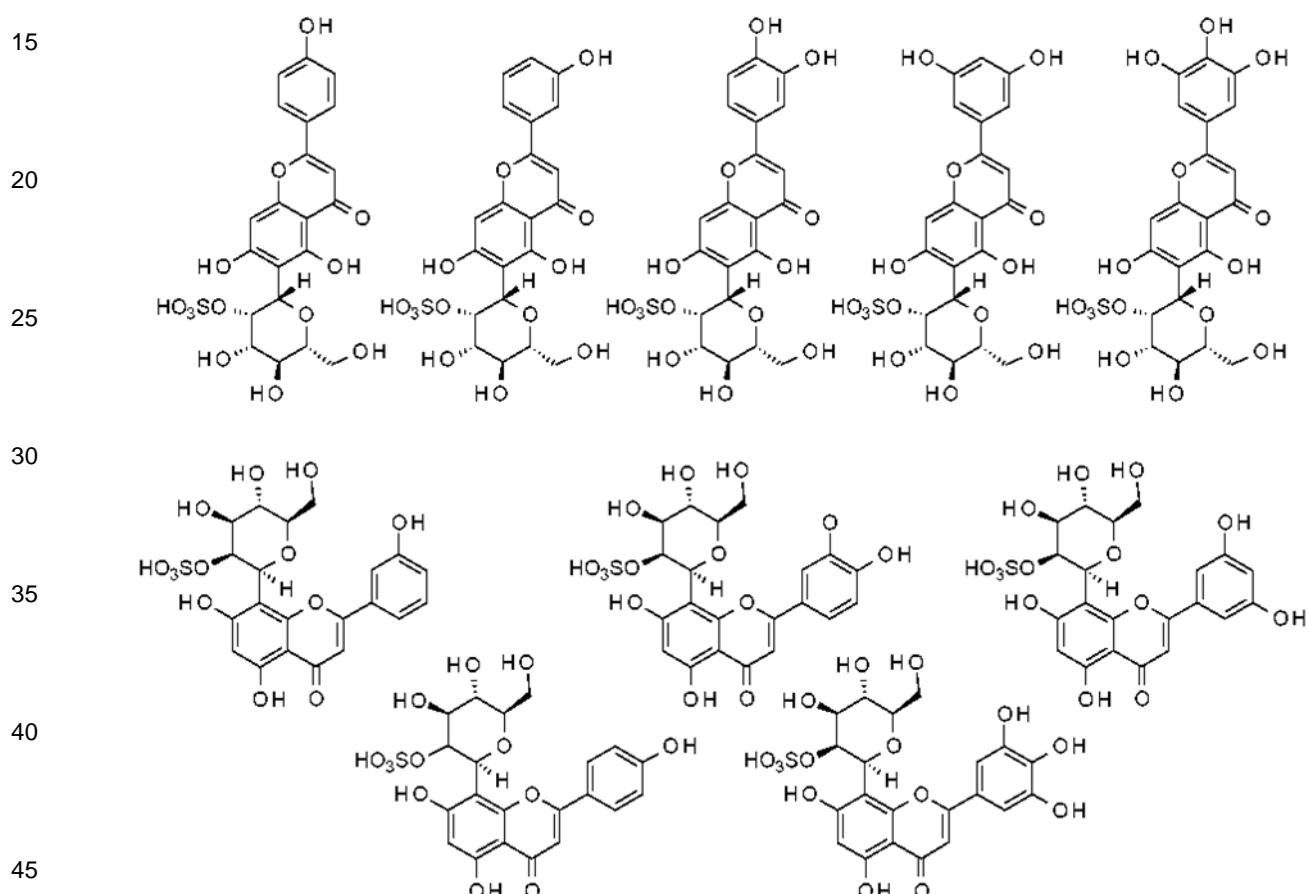
35 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

35 En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XXV se selecciona de las siguientes estructuras,



En algunas modalidades, la composición que comprende un compuesto de Fórmula XXIV comprende además compuestos de extracto de cúrcuma, betacaroteno, compuestos de extracto de palma enana americana, compuestos de jugo de noni fermentado, ácido L-ascórbico, compuestos de aloe vera, compuestos de extracto de Solanum dulcamara, celastrol, compuestos de extracto de pericarpio de Garcinia mangostana L (Guttiferae), rutina, 5 quercetina, compuestos de extracto de ginkgo biloba, compuestos de extracto de ocimum sanctum, compuestos de extracto de romero, compuestos de extracto de arándano, compuestos de extracto de Withania somnifera Dunal, compuestos de extracto de Rhodiola, compuestos de extracto de bayas de Schizandra, raíz de astralago, coenzima Q10, aceite de canela (sabor), glicerina de origen vegetal (solubilizante) o una combinación de los mismos.

10 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,



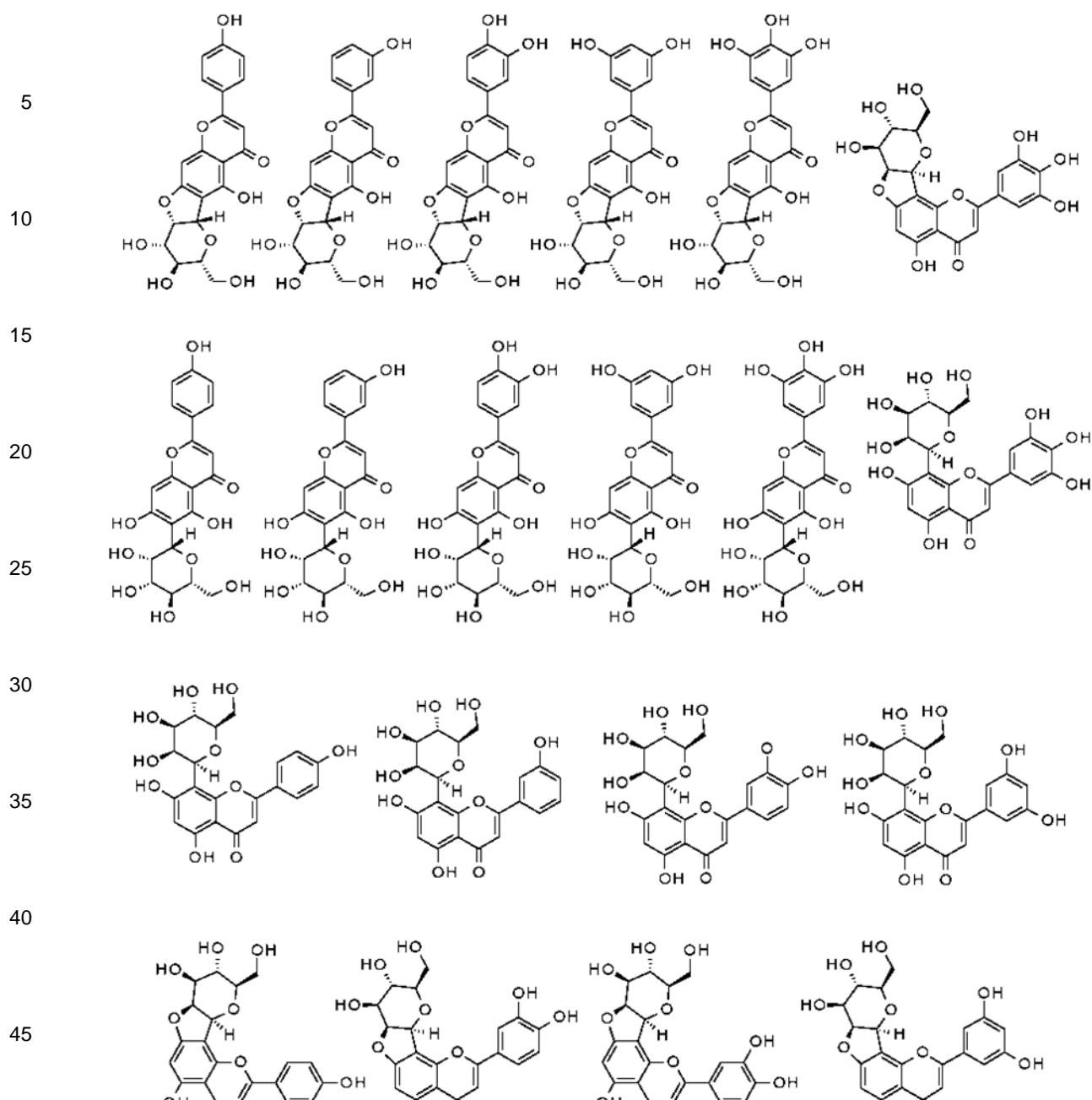
en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

50 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,

55

60

65

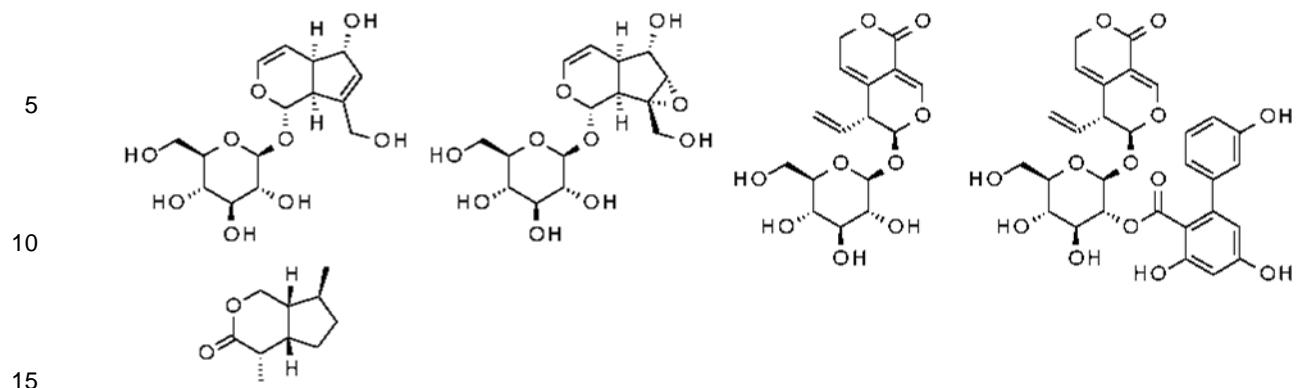


en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

55 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,

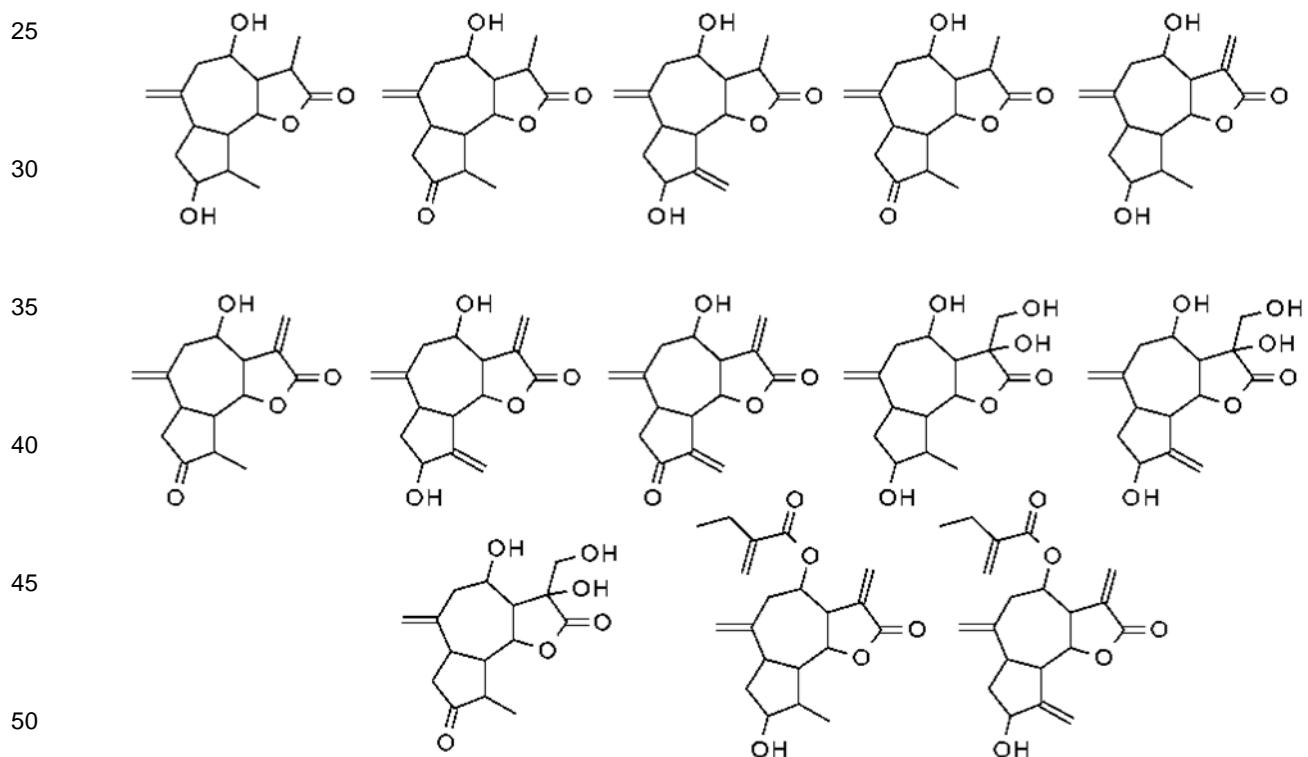
60

65



en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

- 20 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,

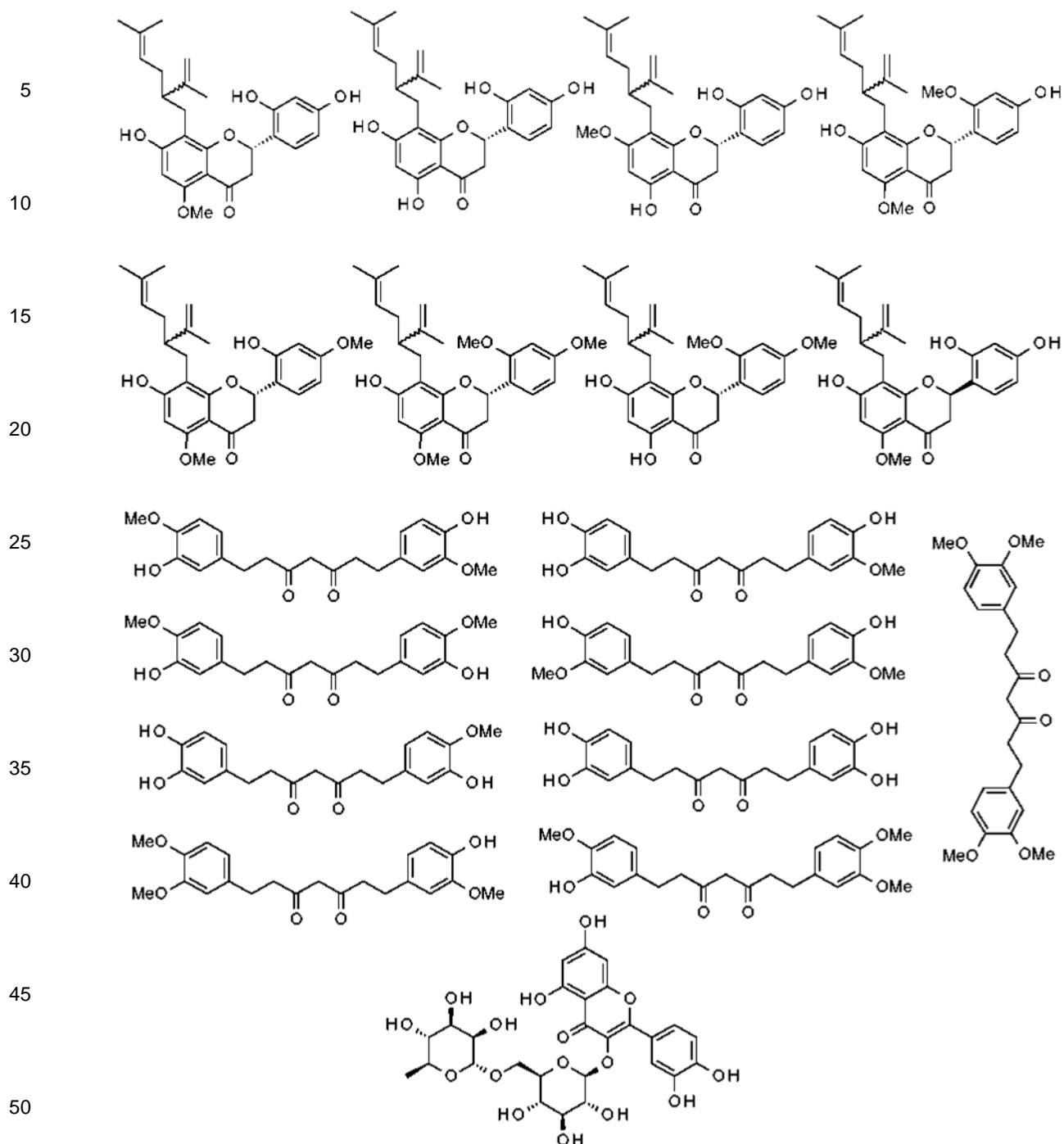


- 55 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,

60

65



en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XXVI o XXVII,

60

65

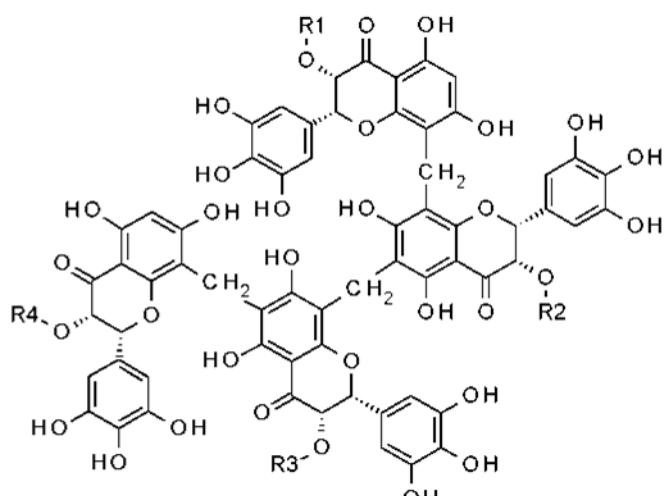
5

10

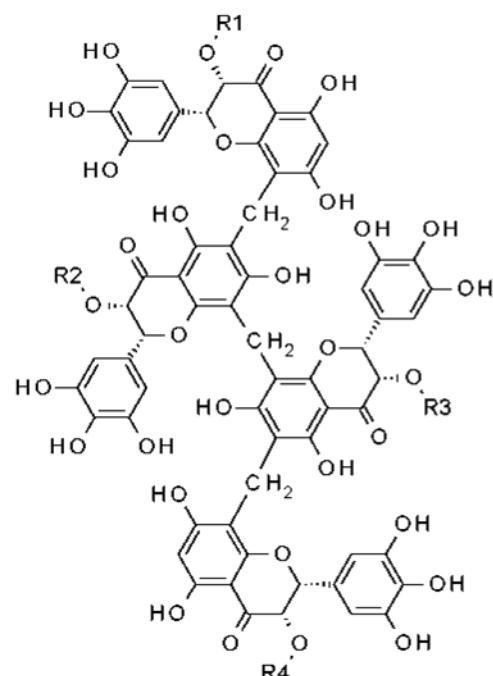
15

20

25



(XXVI)



(XXVII),

en donde

30

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de:H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -C(O)-(alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido), -C(O)-(arilo sustituido o no sustituido) con especial preferencia por los ésteres de ácido gálico; y

35

en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de las siguientes estructuras,

40

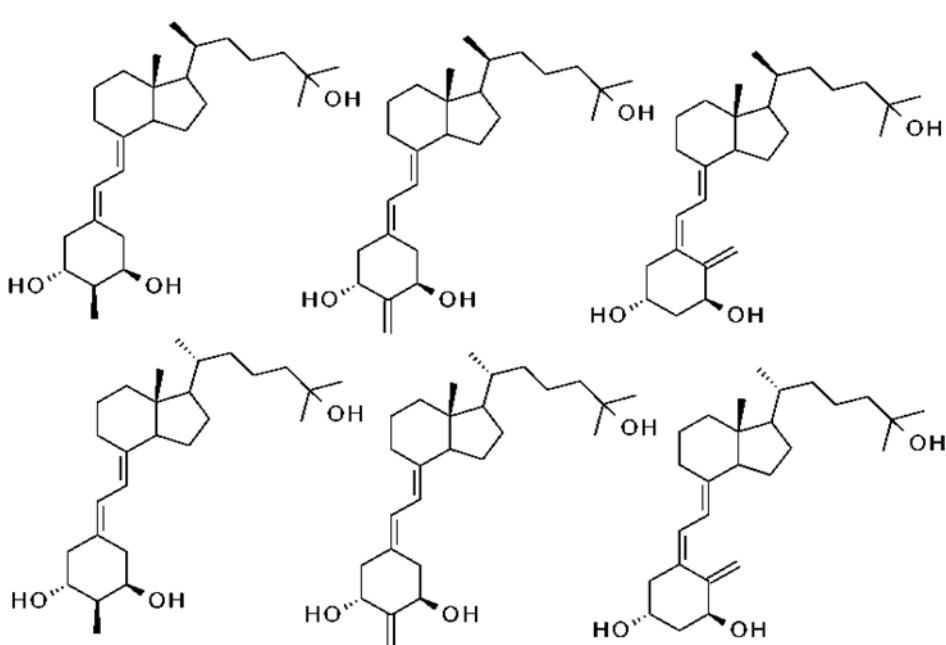
45

50

55

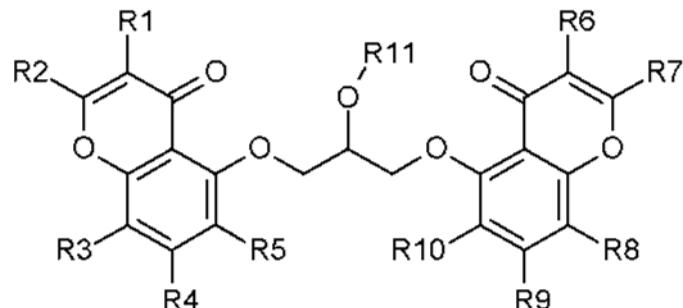
60

65



en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

5 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XXVIII,



(XXVIII),

20 en donde

R₁, R₂, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de:

25 H, CN, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, COOH, COOAlquilo, COO(arilo sustituido o no sustituido);

R₃, R₄, R₅, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de:

30 H, CN, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -O-(alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, COOH, COOAlquilo, COO(arilo sustituido o no sustituido); y

R₁₁ se selecciona de:

35 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -C-(O)-(alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -C-(O)-(arilo sustituido o no sustituido); y

en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

40 En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XXVIII se selecciona de las siguientes estructuras,

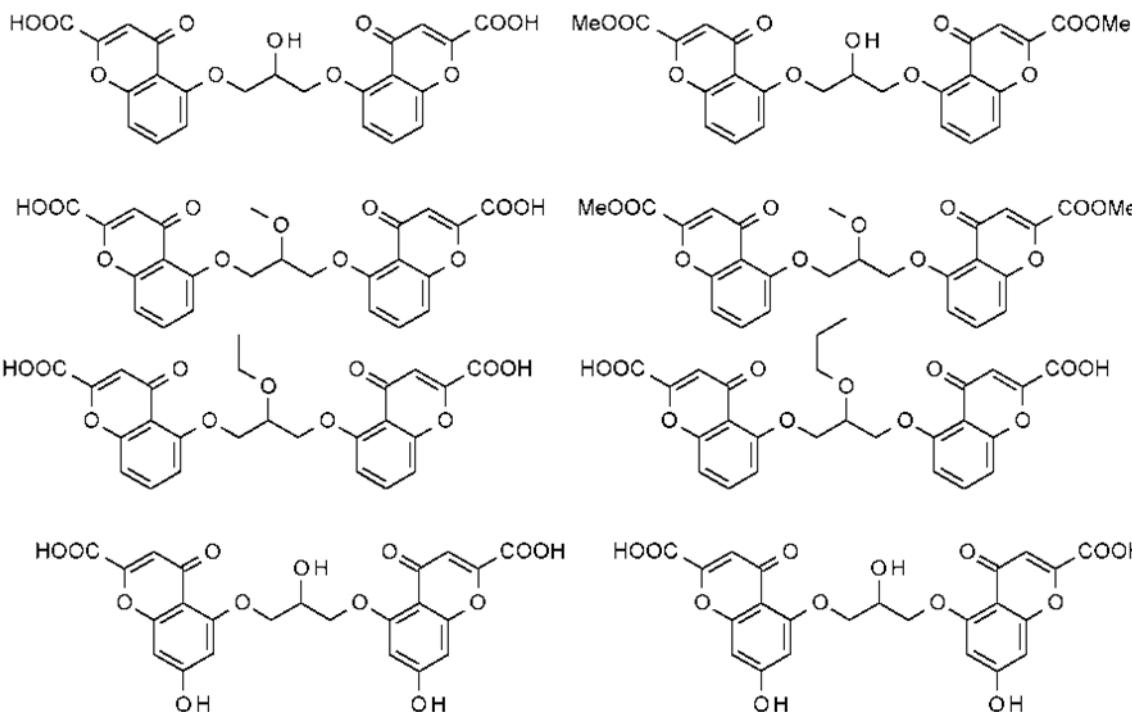
45

50

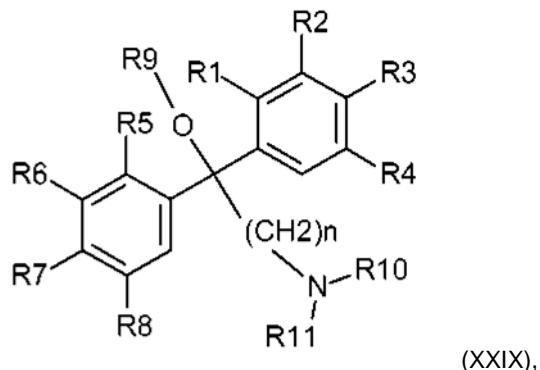
55

60

65



30 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de un compuesto de Fórmula estructural XXIX,



en donde

50 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de:

H, CN, F, Cl, Br, I, OH, alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -O-(alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, COOH, COOalquilo, COO(arilo sustituido o no sustituido);

R_9 se selecciona de:

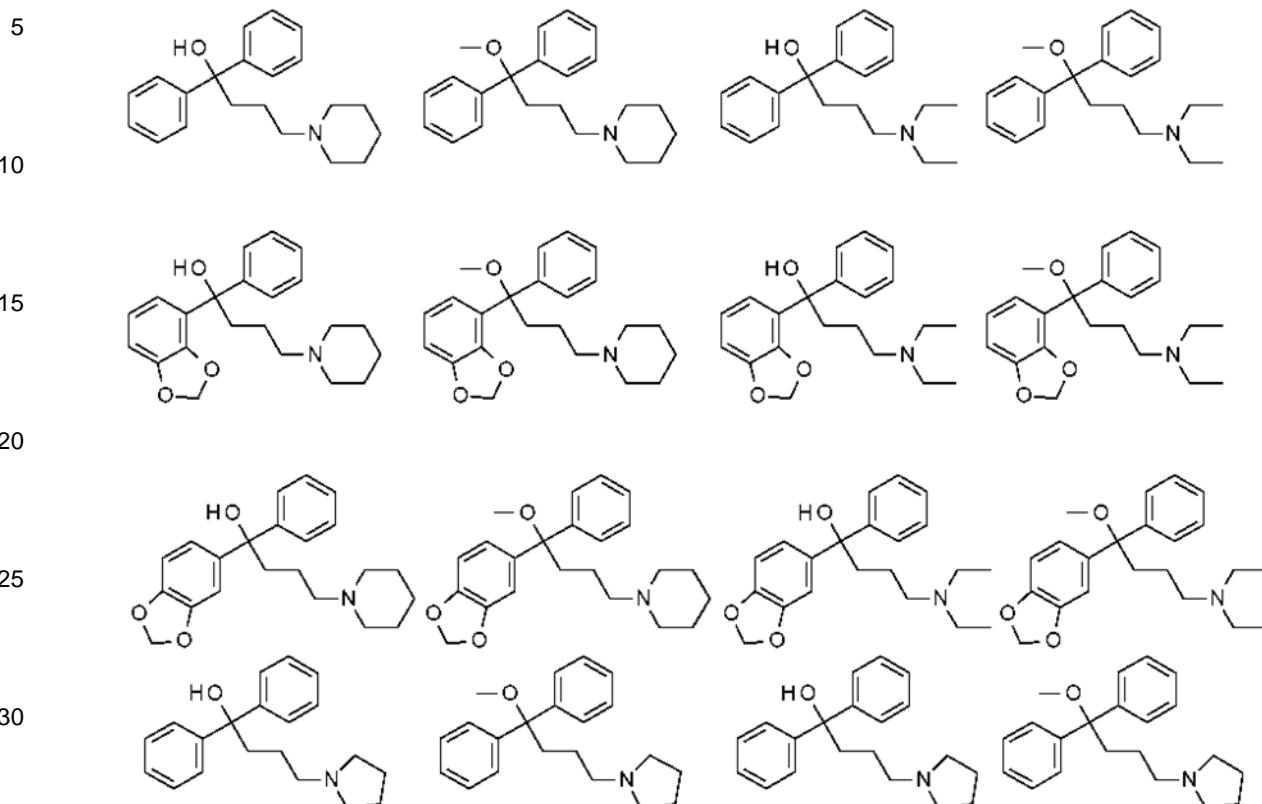
55 H, alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -C-(O)-(alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -C-(O)-(arilo sustituido o no sustituido); y

R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente de:

60 H, alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido; o R_{10} y R_{11} tomados junto con el nitrógeno al que se unen forman un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros que contiene, opcionalmente, de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; y

65 en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

En algunas modalidades, un compuesto de Fórmula XXIX se selecciona de las siguientes estructuras,



- 5 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado del grupo que consiste en tiamina, cromo, vanadio, ácido alfa lipoico, L-carnosina, extracto de corteza de canela, extracto de hoja de plátano, ácido boswélico, extracto de hoja de fruta milagrosa (*Gymnema sylvestre*), extracto de melón amargo (*Momordica charantia*) y combinaciones de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 10 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado del grupo que consiste en extracto de jiaogulan (*Gynostemma pentaphyllum*), extracto de té verde (*Camellia sinensis*), extracto de espino chino (*Crataegus pinnatifida*), extracto de melón amargo (*Momordica charantia*), extracto de morera (*Morus* especies) y combinaciones de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 15 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado del grupo que consiste en dextromorfano, clorhexidina, guaifenesina, pseudoefedrina, cafeína, peróxido, atorvastatina, aspirina, acetaminofén, difenhidramina, doxilamina, citrato de sildenafil, loperamida y combinaciones de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 20 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado del grupo que consiste en acteosido, adhumulona, adlupulona, aesculetina, aesculina, L-alanina, L-alanil-L-alanil-L-alanina, L-alanil-L-isoleucil-L-Alanina, L-valil-L-valil-amarogentina, amaropanina, amaroswerina, amigdalina, angustifolina, antiacetilhumulona, antiisohumulona, arginina, L-arginil leucina, arginil leucil leucina, arginil prolina, asaronaldehido, ácido aspartil aspártico, asparasaponina I, atropina, bencil beta-D-arabinósido, bencil beta-D-fructósido, bencil beta-D-galactósido, bencil alfa-D-glucósido, bencil beta-D-glucósido, bencil alfa-D-manósido, péptidos amargos, péptidos amargos de proteínas de soja, butil alfa-D-glucósido, butil beta-D-glucósido, cafeína, carnosiflósido II, carnosiflósido III, carnosiflósido IV, catequina, epicatequina, galato de epicatequina, chaconina, alfa-chaconina, beta2-cloranfenicol, ácido chólico, cichoriina, cohumulona, colupulona, ácido criptoclorogénico, gamma-lactona, cucurbitacina B, cucurbitacina D, ciclo alanina-glicina, ciclo alanina-fenilalanina, ciclo alanina-valina, ciclo(L-arginilglicil-L-prolil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-vali-1), ciclo asparagina-fenilalanina, ciclo glicina-fenilalanina, cicloheximida ciclo lucina-triptófano, ciclopent(b)azepina-8(1H)-ona, 7-metil-2,3,6,7-tetrahidro-ciclopent(b)azepina-8(1H)-ona, 2,3,6,7-tetrahidro-7-hidroxi-7-metil-ciclopent-2-en-1-ona, 2,5-dihidroxi-5-metil-3-(1-piperidinil)-ciclopent-2-en-1-ona, 2,5-dihidroxi-5-metil-3-(1-pirrolidinil)ciclopent-2-en-1-ona, 2,3-di-1-pirrolidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 5-hidroxi-5-metil-2,3-di-1-piperidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 5-hidroxi-5-metil-2,3-di-1-pirrolidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 5-metil-2,3-di-1-pirrolidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 5-metilen-2,3-di-1-pirrolidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 3-metil-2-(1-pirrolidinil)-ciclo fenilalanina-ácido aspártico, ciclo prolina-alanina, ciclo prolina-asparagina, ciclo prolina-glicina, ciclo prolina-isoleucina, ciclo prolina-leucina, ciclo prolina-metionina, ciclo prolina-fenilalanina, ciclo prolina-prolina, ciclo prolina-valina, ciclo valina-fenilalanina, cinaratriol, cinaropicrina, cinaropicrina, daidzeína, daidzina, benzoato de denatonio, durrina, ácido dihidrobenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, 2,4-etyl b-L-arabinósido, etil alfa-D-glucósido, etil beta-D-glucósido, eustomorósido, eustomósido, ácido gálico, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, gaudichaudíosido F, gelidósido, genisteína, genistina, gentiopícrósido, ácido gentistílico, gentomósido, geshoidina, 6'-O-beta-D-glucosilgentiopícrósido, ucozaluzanina C, ácido glutamil aspártico, ácido glutamíl glutámico, glicil leucina, goitrina, graminea, groshemina, éter tetrametil hematoxilina, helicina, heptadeco-16-eno, 1-acetoxi-2,4-dihidroxi-heptadeca-16-eno, 1,2,4-trihidroxi-histidina, L-hulupona, humulinona, humulona, ácido hidroxibenzoico, 4-himenósido A, himenósido B, himenósido C, himenósido D, himenósido E, himenósido F, isohumulona, cis-isohumulona, trans-isoleucina, L-isolupanina, isosparteína, beta-isosparteína, 10,17-dioxo-beta-isosparteína, 10-oxo-beta-lactucina, L-leucina, L-alanil-L-alanil-L-leucina, N-[(2R)-6-amino-2-[(4S)-2,5-dioxo-4-(fenilmetyl)-1-imidazolidinil]-1-oxohexil]-L-leucil-L-metionil-N-metil-L-fenilalanil-(4-1)-lactamo, L-leucina, glicil-L-alanil-leucina, L-leucina, N-(N-2-L-leucil-L-glutaminilo)-L-Leucina, N-(N-L-leucil-L-a-glutamilo)-L-leucina, N-[N2-[N-(1-L-leucil-L-prolil)-L-fenilalanil]-L-asparaginil]-L-gluta-minil]-L-leucina, N-[N2-[N-[N-(1-L-leucil-L-prolil)-L-fenilalanil]-L-seril]-L-glutaminil]-L-leucina, L-leucil-L-valil-leucil leucina, leucil fenilalanina, limonina, limoninmonolactona, unamarina, lotaustralina, lupino, lupanina, 13-hidroxi-lupanina, 7-hidroxi-lupinina, epilupinina lupoxes B, lupoxes C, lupulona, luputrina, melleína, 6-metoxi-metionina, L-metil alfa-L-arabinósido, metil beta-L-arabinósido, metil beta-D-glucósido, metil alfa-D-glucósido 2,3-di-isoleucina, metil alfa-D-glucósido 2,3-di-leucina, metil alfa-D-glucósido 2,3-di-L-fenilalanina, metil alfa-D-glucósido 2,3-D-treonina, metil alfa-D-glucósido 2,3-D-tirosina, metil a-D-manósido, metil beta-L-xilopiranósido, metil alfa-D-xilósido, naringina, ácido neoclorogénico, gamma-lactona, neohesperidina, nuezhenida, oleonuezhenida, oleuropeína, olivierósido A, olivierósido B, olivierósido C, perrotetina H, fenilalanina, L-fenil alfa-D-galactósido, fenil alfa-D-glucósido, fenil beta-D-glucósido, feniltiourea, flomisósido II, ácido piperidina-2-carboxílico, ácido 4-[(2-carboxi-2-hidroxietil)tio]-piperidincarboxílico-2, 4[(2-carboxi-2-hidroxietil)tio]-prehumulona, prelupulona, propil beta-D-fructósido, propil alfa-D-glucósido, propil beta-D-glucósido, ácido protocatechuico, prunasina, pulcherrimina, quinidina, quinina, quinolizinio-7-olato, ranitidina, rebaudiósido C, salicina, salidrósido, escabránsido, escandenósido R5, esclareólido, escopolina, septemfidósido, seril lisil glicil leucina, sinapina, solanina, alfa-esparteína, esparteína, 17-oxo-estevialisósido A, estricrina, suaviósido C1, suaviósido D2, suaviósido F, octaacetato de sacarosa, suerósido, surtiamarina, surtiapunimarina, taxifilina, TFI (Furostan-D-galactopiranósido), teaflavina, teaflavina galato A, teaflavina galato B, tomatidina, tomatina, alfa-triciclidehidroisohumulona, triflorósido,

ácido trihidroxibenzoico, 2,4,6-triptófano, L-uracilo, 6-propil-2-tio-L-valina, L-arginilglicil-L-proli-L-proli-L-fenilalanil-L-isoleucil-(BPla)valina, L-yohimbina y combinaciones de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

- 5 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado del grupo que consiste en acesulfamo K, acetaminofén, 2'acetilpirazina, aloína, ácido amino-2-norbornan-carboxílico, amigdalina, andrografólido, p-arbutina, ácido aristolóquico, atropina, brucina, 4-bencilpiperidina, cafeína, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cicloheximida, ciclooctanona, benzoato de denatonio, dexametasona, hidrocloruro de diltiazem, di-isobutilamina, dimetilbiguanida, 2,6-dimetilpiperidina, doxepina, maleato de enalapril, edofronio, enoxacina, (-) epicatequina, (-) eritromicina, etilpirazina, famotidina, gabapentina, ginkgolída A, goitrina, éter de gliceril guayacol, labetalol HCl, linamarina, lomefloxacina, (-) lupinina, N-metiltioureia, 1-metil-2-quinolina, metilprednisona, nitroftaleno, nitrosacarina, ofloxacina, oleuropeína, omeprazol, cloruro de oxibutinina, oxifenomio HBr, péptido-LPFSQL, péptido-YQEPVLGPVRGVGPFPIIV, péptido-PVLGPVRGFPIIV, péptido-PVRGPFPHV, péptido-RGPFPPIIV, N'-etil-N'5-fenilurea, 2-picolina, ácido pícrico, dihidrocloruro de pirenzepina, prednisona, procainamida-HCl, quassina, quinacrina, quinina, ranitidina, sacarina, salicina, sulfato de esparteína pentahidratado, octaacetato de sacarosa, estricrina, sulfametoxazol, teobromina, tioacetanilida, tiocarbanilida, tolazolina tolilurea, trapidil, trimetoprim, L-triptófano y combinaciones de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende unos amargos seleccionados del grupo que consiste en Alomo Bitters, Appenzeller Alpenbitter, Amargo Vallet, Amaro Cora, Amaro Erbes, Amaro Jannamico, Amaro Lucano, Amaro Montenegro, Amer Picon, Amaro Quintessentia, Aperol, Araucano, Arnbitter, Averna, Becherovka, Beerenburg, Old Men Bitters, Boonekamp's, Borsci San Marzano, Cappellano Chinato, Campari, Carpano Antica, Cio Ciara, Cocchi Chinato, Cock Drops, Collins Orange, Cynar, Demänovka, Dimitri, China Martini, Echt Stonsdorfer, Fernet Branca, Fernet Stock, Fernet 1882, Gammel Dansk, Gran Classico Bitter, Hoppe Orange, Killepitsch, Kuemmerling, Lauterbacher Tropfen, Licor Beirão, Luxardo Amaro, Luxardo Bitters, Luxardo Fernet, Marcarini Chinato, Meletti, Nardini Amaro, Nijmeegs Neutje, Par-D-Schatz, Pellegr., Pimm's No. 1, Quinquina, Ramazzotti, Ratzeputz, Riemerschmid Angostura, Riga Black Balsam, Santa Maria al Monte Amaro, Schrobberler, Schwartzhog, St. Vitus, Sirop de Picon, Sommer, Suze, Swedish bitters, Tilus, Torani, Underberg, Unicum, Versinthe La Blanche, Wurzelpeter, Wurzelpeter Bitter Orange, Weisflog Bitter, Zucca, Amargo Chuncho, Angostura bitters, Angostura Orange Bitters, Bittermens (lo que incluye Xocolatl Mole Bitters, Grapefruit Bitters, 'Elemakule Tiki Bitters, Boston "Bittahs") amargos The Bitter Truth (lo que incluye amargos aromáticos, amargos de naranja, amargos de limón, amargos de apio, amargos criollos. amargos de toronja, amargos de chocolate y amargos de Jerry Thomas), amargos de Fee Brothers (aromáticos, naranja, menta, limón y melocotón), amargos aromáticos que contienen corteza de Angostura y/o contienen glicerina; Boker's Bitters del Dr. Adam Elmegirab, Dandelion & Burdock Bitters, amargos españoles de edición limitada, Hermes Orange, Hermes Regular, Peychaud's Bitters, Regans' Orange Bitters Núm. 6, Urban Moonshine (amargos de cítricos y arce), Appenzeller, Boker's, Calisaya bitters, Gordon & Co. Pale Orange Bitters, Hartwig-Kantorowicz, Hostetter's, Malort, Kabanes, Kina Lillet, Maraschino bitters, Meinhard's Bitters, Dr. Teodoro Meinhard's Angostura Bitters, Meyer's Bitter, Flimm's, Reichs-Post Bitter, West Indies Bitters, New York Bitters, Boston Bitters, St Louis Bitters, Frisco Bitters, Lupulins Bitters, Dr Grants Bitters, Philadelphia Bitters, Kent Bitters, Dixons Bitters, Milwaukee Bitters, Gippsland Bitters, Utica Bitters, Steanes Bitters, Ralays, Bairnsdale, McDonalds, Weisflog Bitter, Bradley's Bitters, Bitter KAs, Chino, Crodino, Fanta Chinotto, Gioia, Sanbitter, Stirrings Blood Orange, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a uno o más regiones del intestino de un sujeto.
- También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un polifenol seleccionado de antocianinas, antroquinonas, chalconas, lignanos, naftoquinonas, neolignanos, piroantocianinas, taninos pigmentados, taninos, xantonas o combinaciones de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de hierbas, plantas, flores, frutas, vegetales, raíces o algas o combinaciones de los mismos que proporcionan un sabor amargo y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto. En algunas modalidades, la cantidad de ligando es al menos 100 veces inferior que una cantidad NOAEL.
- También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende feniltiocarbamida, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende una flavanona, una flavona, un flavonol, una flavona, un flavonoide fenólico, una isoflavona, una aglicona limonoide, un glucosinolato o producto de hidrólisis del mismo y un isotiocianato orgánico.

- 5 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende una mezcla de extracto de raíz de genciana (*Gentiana scabra*) y extracto de melón amargo (*Momordica charantia*), en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 10 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de *Salacia oblonga*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 15 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un ácido de lúpulo seleccionado del grupo que consiste en (+)-tetrahidro- α -ácidos, (+)-trans-tetrahidro-iso- α -ácidos, (-)-cis-tetrahidro-iso- α -ácidos, (+)-trans-hexahidro-iso- α -ácidos, (-)-cis-hexahidroiso- α -ácidos y mezclas de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 20 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de 3-epi-11,13-dihidrodeacilcinaropicrina, subexpinatina, 11,13-dihidrodeacilcinaropicrina, 11 beta,13-dihidrocinaropicrina, isoamberboína, 3,11,13-trihidroxi-10(14)-guaien-12,6-ólido, deshidrocinaropicrina, sibtorpina, 8-desoxi-11,13-dihidroxigrosheimina, isolipidiol, 8-hidroxi-3-oxo-4(15),10(14)guaiadien-12,6-ólido, 3,8-dihidroxi-10(14),11(13)-guaiadien-12,6-ólido, grosheimina, integrifolina, 8beta-hidroxidehidrozaluzanina C, muricatina, cinaropicrina, 13-cloro-3,11-dihidroxi-4 (15),10(14)guaiadien-12,6-ólido, 3-acetil-13-cloro-13-desoxisolstitialina, cinarósido A, 8-desoxi-11-hidroxi-13-clorogrosheimina, cinarascolósido A, cinarascolósido 8, cinarascolósido C, cinarinina A y cinarinina 8, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 25 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de benzoato de denatonio, sacárido de denatonio, sal de amonio del ácido glicirrícico, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, hiperforina, cloruro de coptisina, sulfuro de alil metilo, rotterlina, curcumina, ácido elágico y embelina, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 30 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de cáscara de manzana rico en quercetina (QAE) o un extracto de cáscara de manzana rico en triterpeno (TAE), en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a uno o más regiones del intestino de un sujeto.
- 35 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto seleccionado de *Artemisia absinthium*, *Acer tegmentosum Maxim*, *Crinum asiaticum* y *Ganoderma Lucidum*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 40 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto seleccionado de fruto de *Vitis vinifera*, fruto de *Emblica officinalis*, fruto de *Phoenix dactylifera*, cualquier parte de *Cichorium intybus*, tallo de *Andrographis paniculata* y tallo de *Phyllanthus amarus*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 45 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto seleccionado de fruto de *Vitis vinifera*, fruto de *Emblica officinalis*, fruto de *Phoenix dactylifera*, cualquier parte de *Cichorium intybus*, tallo de *Andrographis paniculata* y tallo de *Phyllanthus amarus*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 50 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto seleccionado de *Andrographis paniculata*, *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra* y *Terminalia chebula*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un tema.
- 55 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de hojas de olivo, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 60 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto seleccionado de *Andrographis paniculata*, *Curcuma longa*, *Glycyrrhiza glabra* y *Terminalia chebula*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un tema.
- 65 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto seleccionado de *Garcinia mangostana L*, *Myristica fragrans*, *Zizyphus Jazeiro* y combinaciones de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto. En algunas modalidades, la composición comprende

además un extracto de orégano, magnolia, arándano, romero, camelia, morina, zingiber officinale, yristica fragrans, Punica granatum, Zizyphus Joazeiro, jabara, Azadirachta indica, acacia, olong tea, Juglans regia, Zanthoxylum alatum, Mimusops elengi, Hibiscus abelmoschus, yurvédica, Carapa procera, Khaya senegalensis, Salvadoria persica, Cucurbitaceae (Citrullus olocynthis), Acacia catechu, Acacia nilotica, Achyrathes aspera, Azadirachta indica, 5 ristolochia bracteolate, Cinnamomum camphora, Cinnamomum verum, Curcuma Zanga, Eucalyptus globulus, Ficus bengalensis, Juglans regia, Madhuca longifolia, Mimusops elengi, cimum sanctum, té de Oolonga, hojas de Piper betel, Piper longum, Piper nigrum, Potentilla ulgens, Syzygium aromaticum, Spilanthes calva, Vaccinium macrocarpon, Zanthoxylum rmatum y mezclas de los mismos.

10 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende una hierba seleccionada de *Asparagus*, *Gossypium*, *Foeniculum*, *Lepidium*, *Chlorophytum*, *Ipomoea*, *Withania* y *Leptadenia*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una hierba seleccionada de *Asparagus racemosus*, *Gossypium arboreum (herbaceum)*, *Foeniculum vulgare*, *Lepidium sativum*, *Chlorophytum borivilianum*, *Ipomoea digitata*, *Withania somnifera* y *Leptadenia reticulata*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

15 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende una mezcla de extractos seleccionados de Emblica officinalis, Tinospora cordifolia, Embelia basaal, Cyperus rotundus, Asparagus racemosus y Lepidium sativum, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

20 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende una mezcla de extractos seleccionados de Acanthopanax sessiliflorum, Cervi cornu, ajo, 25 Cassia tora L., Rehmannia glutinosa, Cornus officinalis, Ganoderma lucidum, Schizandra chinensis Baill, Zizyphus jujuba var y ñame chino, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

25 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un jugo, aceite, puré o extracto de Morinda citrifolia, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

30 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que se selecciona del grupo que consiste en isoxantohumol, xantohumol, clorfeniramina, dapsona, difenidol, 35 falcáridiol, helicón, sacarina, cromolina, cnicina, crispóida, hidrocortisona y orfenadrina, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando en una o más regiones del intestino de un sujeto.

35 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de Coptidis Rhizoma, Pharbeitidis Semen o mezclas de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

40 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de Muscari comosum, Aloe Vera barbadensis o mezclas de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

45 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de hojas secas de Du-Zhong (Eucommia ulmoides) en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

50 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de Auklandia (raíz de costus), en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

55 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de una planta del género Hemerocallis, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

60 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de lúpulo de conos de plantas de lúpulo del género Humulus, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende desoxinojirimicina, fagomina o combinaciones de las mismas, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

- 5 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende pterostilbeno, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 10 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de pimienta negra, comino, jengibre, cúrcuma, canela, escaramujo y azafrán, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 15 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de una planta del género *Gynostemma*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 20 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de tallos de *Colocasia antiquorum* var, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 25 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de una planta de la familia *Scrophulariaceae*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 30 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende polvo de trigo sarraceno amargo, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 35 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende *Makkoli*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 40 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de *Momordica charantia* o raíz de *Sophorae tonkinensis*, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 45 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de guaraná, Paraguay, cola, buchu, verbena, damiana y ginseng, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 50 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de melón amargo, lignanos de semillas de sésamo y mezclas de los mismos, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 55 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de semillas de fenogreco, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 60 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de semillas de fenogreco, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.
- 65 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende una humulona, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende un extracto de una planta usada en la medicina ayurvédica, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

5 También se describen en la presente descripción composiciones que comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende agmatina, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto.

10 En otro aspecto, las composiciones descritas en la presente descripción comprenden un ligando del receptor del sabor amargo que comprende metformina o una sal de la misma, en donde la composición se adapta para su administración a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto, para su uso en un método de tratamiento de trastornos del metabolismo de la glucosa en un sujeto que lo necesita, o para su uso en un método de tratamiento de diabetes, obesidad o prediabetes en un sujeto que lo necesita. En una modalidad, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz del ligando a una o más regiones del intestino de un sujeto. En una modalidad adicional, las composiciones descritas en la 15 presente descripción comprenden una metformina o una sal de la misma, en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de la metformina o una sal de la misma a una o más regiones del intestino de un sujeto. En algunas modalidades, la sal de metformina es hidrocloruro de metformina. En otras modalidades, la cantidad terapéuticamente eficaz de metformina o sal de la misma es de aproximadamente 1 mg a 20 aproximadamente 2000 mg. En otras modalidades más, la cantidad terapéuticamente eficaz de metformina o sal de la misma es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg. En modalidades adicionales, la cantidad terapéuticamente eficaz de metformina o sal de la misma es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg. En otras modalidades más, la cantidad terapéuticamente eficaz de metformina o sal de la misma es de 25 aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg. En otras modalidades, la composición comprende además un inhibidor de la DPP-IV.

30 En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente descripción se adaptan para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino. En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente descripción liberan además al menos parte del ligando del receptor del sabor amargo en el estómago.

35 En otras modalidades, las composiciones se adaptan para liberarse en el yeyuno, íleon, ciego, colon y/o recto. En algunas modalidades, la composición se formula para su liberación en el intestino inferior. En modalidades adicionales, la composición se formula para su liberación en el intestino superior. En todavía otras modalidades, la composición se formula para su liberación en el intestino superior y el intestino inferior.

40 En una modalidad, una composición libera un ligando del receptor del sabor amargo en un inicio de aproximadamente 5 a aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 105 a aproximadamente 135 minutos, aproximadamente 165 a aproximadamente 195 minutos o aproximadamente 225 a aproximadamente 255 minutos, o una combinación de tiempos de los mismos después de la administración oral a un sujeto.

45 En otras modalidades, una composición libera un ligando del receptor del sabor amargo en un inicio de aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,5, aproximadamente pH 7,0 o una combinación de los mismos después de la administración oral a un sujeto.

50 Tambien se proporcionan en la presente descripción composiciones que comprenden ligandos del receptor del sabor amargo que comprenden además un potenciador del receptor quimiosensorial seleccionado del grupo que consiste en un potenciador del receptor del sabor dulce, un potenciador del receptor del sabor amargo, un potenciador del receptor del sabor umami, un potenciador del receptor del sabor graso, un potenciador del receptor del sabor de ácido y un potenciador del receptor del sabor de ácido biliar. En ciertas modalidades, el potenciador del receptor quimiosensorial es un potenciador del receptor del sabor umami que potencia el efecto de los alimentos sobre los receptores del sabor umami en el intestino.

55 Tambien se proporcionan en la presente descripción composiciones para su uso que comprenden el ligando del receptor del sabor amargo metformina o una sal de la misma que comprende además uno o más ligandos del receptor quimiosensorial seleccionados del grupo que consiste en un ligando del receptor del sabor dulce, un ligando del receptor del sabor umami, un ligando del receptor del sabor graso, un ligando del receptor de ácidos biliares, o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, la composición comprende además un ligando del receptor del sabor dulce. En otras modalidades, la composición comprende además un ligando del receptor del sabor umami. En otras modalidades, la composición comprende además un ligando del receptor del sabor dulce y un ligando del receptor del sabor umami.

60 Los ligandos del receptor del sabor dulce incluyen glucosa, sacarosa, aspartamo, esteviosido, rebaudiósido, neotamo, acesulfamo-K y sacarina. Los ligandos del receptor del sabor umami incluyen sales de glutamato, glutaminas, acetilglicinas o aspartamo. Los ligandos del receptor del sabor graso incluyen ácidos linoleicos, ácidos oleicos, palmitatos, oleoiletanolamidas, emulsión de ácidos grasos mixtos, ácidos grasos omega-3 y N-

5 acilfosfatidiletanolamina (NAPE). Los ligandos del receptor del sabor ácido incluyen ácido cítrico y ácido hidroxicítrico. Los ácidos biliares incluyen ácidos desoxicólicos, ácidos taurocólicos y ácidos quenodesoxicólicos. En ciertas modalidades, el ligando del receptor quimiosensorial no está metabolizado. En ciertas modalidades, el ligando del receptor quimiosensorial es un agonista. En ciertas modalidades, el ligando del receptor quimiosensorial

10 es un potenciador.

10 Las composiciones descritas en la presente descripción pueden formularse con un recubrimiento entérico. En algunas modalidades, la composición tiene un recubrimiento entérico. En otro aspecto, las composiciones descritas en la presente descripción pueden formularse con un sistema de liberación modificada. En otro aspecto más, las 15 composiciones descritas en la presente descripción pueden formularse con un sistema de liberación programada. En un aspecto adicional, las composiciones descritas en la presente descripción pueden formularse con una liberación modificada y un recubrimiento entérico. En otro aspecto más, las composiciones descritas en la presente descripción pueden formularse con una liberación programada y un recubrimiento entérico.

20 15 En la presente descripción se describe un método para tratar una afección asociada con un receptor quimiosensorial en un sujeto que comprende administrar una composición descrita en la presente descripción al sujeto. En un aspecto, la composición comprende un ligando del receptor del sabor amargo seleccionado de cualquiera de los compuestos previamente descritos en la presente descripción para el sujeto, y en donde la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del tracto gastrointestinal.

25 También se describe en la presente descripción un método para tratar una afección asociada con un receptor quimiosensorial en un sujeto mediante la administración de una composición que comprende al menos dos ligandos del receptor del sabor amargo al sujeto.

30 25 También se describe en la presente descripción un método para tratar una afección asociada con un receptor quimiosensorial en un sujeto mediante la administración de una composición que comprende al menos un ligando del receptor del sabor amargo y un metabolito afín. En algunas modalidades, el metabolito se administra después de la administración del ligando del receptor del sabor amargo. En otra modalidad, el metabolito se administra conjuntamente con el ligando del receptor del sabor amargo. En modalidades adicionales, el ligando del receptor del sabor amargo se administra conjuntamente con la ingestión de alimentos por parte del sujeto o el ligando amargo se administra antes de que el sujeto ingiera alimentos. En ciertos casos, la propia comida puede comprender uno o más ligandos del receptor de sabor amargo. En ciertos casos, la propia comida puede servir como metabolito.

35 40 45 50 55 60 65 65 También se describe en la presente descripción un método para tratar una afección asociada con un receptor quimiosensorial mediante la administración de una composición que tiene al menos un ligando del receptor del sabor amargo al intestino inferior de un sujeto. En otra modalidad, la composición que comprende al menos un ligando del receptor del sabor amargo se administra al intestino superior de un sujeto. En otra modalidad más, la composición que comprende al menos un ligando del receptor del sabor amargo se administra al intestino superior y al intestino inferior de un sujeto. En ciertos casos, el ligando del receptor del sabor amargo en el intestino superior y el intestino inferior es el mismo ligando del receptor del sabor amargo. En ciertos casos, un ligando del receptor del sabor amargo en el intestino superior y el intestino inferior son diferentes ligandos de receptores quimiosensoriales.

45 50 55 60 65 En la presente descripción se proporciona una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso de acuerdo con la invención adaptada para su suministro al yeyuno, íleon, ciego, colon y/o recto. En otra modalidad, la composición que comprende metformina o una sal de la misma se administrará al yeyuno de un sujeto. En otra modalidad, la composición que comprende metformina o una sal de la misma se administrará al íleon de un sujeto. En otra modalidad, la composición que comprende metformina o una sal de la misma se administrará al ciego de un sujeto. En otra modalidad, la composición que comprende metformina o una sal de la misma se administrará al colon de un sujeto. En otra modalidad, la composición que comprende metformina o una sal de la misma se administrará al recto de un sujeto. En otra modalidad, la composición que comprende metformina o una sal de la misma se administrará al yeyuno, íleon, ciego, colon y/o recto de un sujeto.

55 60 65 En la presente descripción se describe un método para tratar una afección asociada con un receptor quimiosensorial mediante la administración de una o más composiciones del ligando del receptor del sabor amargo que liberan en un inicio de aproximadamente 5 a aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 105 a aproximadamente 135 minutos, aproximadamente 165 a aproximadamente 195 minutos, aproximadamente 225 a aproximadamente 255 minutos o una combinación de los mismos después de la administración oral a un sujeto.

60 65 En la presente descripción se describe un método para tratar una afección asociada con un receptor quimiosensorial mediante la administración de una o más composiciones del ligando del receptor del sabor amargo que tienen un inicio de liberación a aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 180 minutos, aproximadamente 240 minutos o una combinación de tiempos de los mismos después de la administración oral a un sujeto. En una modalidad, la composición libera en un inicio de aproximadamente 10 minutos después de la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición libera en un inicio de aproximadamente 30 minutos después de la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición libera en un inicio de aproximadamente 30 minutos después de la administración a un sujeto. En una modalidad, la

composición libera en un inicio de aproximadamente 120 minutos después de la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición libera en un inicio de aproximadamente 180 minutos después de la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición libera en un inicio de aproximadamente 240 minutos después de la administración a un sujeto. En una modalidad, la composición libera en un inicio de aproximadamente 10 minutos, 5 30 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 180 minutos y aproximadamente 240 minutos después de la administración oral a un sujeto.

10 En la presente descripción se proporciona una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso de acuerdo con la invención, en donde la composición tiene un inicio de liberación a aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,5 y/o aproximadamente pH 7,0.

15 En la presente descripción se proporciona una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso de acuerdo con la invención, en donde las composiciones se liberan en un inicio de dos intervalos de pH diferentes, en donde dichos dos intervalos de pH se seleccionan de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,0 a aproximadamente pH 7,0 y aproximadamente pH 7,0 a aproximadamente pH 8,0.

20 Las composiciones descritas en la presente descripción son útiles para modular las concentraciones circulantes de una o más hormonas, lo que incluye, pero no se limita a, GLP-1, GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY, CCK, glicentina, insulina, glucagón, grelina, amilina, insulina, péptido-C y uroguanilina, tal como modular el perfil hormonal del intestino inferior. En una modalidad, el perfil hormonal es el de GLP-1, oxintomodulina y PYY.

25 En la presente descripción se describen métodos para modular el perfil hormonal del intestino superior mediante la administración de una composición que tiene al menos un ligando del receptor del sabor amargo al intestino superior de un sujeto. En una modalidad, el perfil hormonal es el de GLP-1, GLP-2, oxintomodulina, PYY, GIP, péptido C, glucagón, insulina, CCK o cualquier combinación de las mismas.

30 También se describen en la presente descripción métodos para sensibilizar los receptores quimiosensoriales del intestino inferior mediante la estimulación de los receptores del sabor amargo en el intestino superior.

35 En la presente descripción se proporcionan composiciones para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con un receptor quimiosensorial de acuerdo con la invención. Las afecciones asociadas con un receptor quimiosensorial incluyen síndrome metabólico, diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidad, atracones, ansiedad por alimentos no deseada, adicción a los alimentos, deseo de reducir la ingesta de alimentos o perder peso o mantener 40 la pérdida de peso, deseo de mantener un peso saludable, deseo de mantener un metabolismo normal de la glucosa en sangre, anorexia, prediabetes, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus gestacional (GDM), glucemia en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia posprandial, vaciamiento gástrico acelerado, síndrome de dumping, vaciamiento gástrico retardado, dislipidemia, dislipidemia posprandial, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, poshipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, trastornos de pérdida ósea, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de desgaste muscular, trastornos degenerativos musculares, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis alcohólica (NASH), trastornos inmunitarios del intestino (por ejemplo, enfermedad celíaca), irregularidad intestinal, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), lo que incluye, por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino corto y neuropatía periférica, por ejemplo, neuropatía diabética. En algunas modalidades, la afección es obesidad. En otras 45 modalidades, la afección es diabetes.

50 Una afección o trastorno asociado con un receptor quimiosensorial también es tristeza, estrés, pesar, ansiedad, trastorno de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social o un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar, trastorno distímico y trastorno ciclotímico).

55 Adicionalmente, las composiciones descritas en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento dietético de las afecciones asociadas con un receptor quimiosensorial enumerado anteriormente. Por ejemplo, trastornos tales como fragilidad, anorexia, caquexia, pérdida de masa corporal magra, náuseas y vómitos asociados con alimentos o inducidos por alimentos, alergias alimentarias, reacciones aversivas asociadas con alimentos pueden tratarse con antagonistas de los receptores quimiosensoriales.

60 También se proporciona en la presente descripción una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso en un método para tratar una enfermedad, trastorno o defecto en la homeostasis energética en un sujeto, en donde la composición se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto.

65 También se describen en la presente descripción métodos para tratar el sobrepeso en un sujeto que comprenden administrar una composición descrita en la presente descripción. En un aspecto, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino.

- 5 También se describen en la presente descripción métodos para tratar la obesidad en un sujeto que comprenden administrar una composición descrita en la presente descripción. En un aspecto, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino.
- 10 También se describen en la presente descripción métodos para reducir la ingesta de alimentos en un sujeto que comprenden administrar una composición descrita en la presente descripción. En un aspecto, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino.
- 15 También se describen en la presente descripción métodos para tratar la diabetes tipo II en un sujeto que comprenden administrar una composición descrita en la presente descripción. En un aspecto, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino.
- 20 También se describen en la presente descripción métodos para mantener un peso corporal saludable en un sujeto que comprenden administrar una composición descrita en la presente descripción. En un aspecto, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino.
- 25 También se describen en la presente descripción métodos para tratar la prediabetes en un sujeto que comprenden administrar una composición descrita en la presente descripción. En un aspecto, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino.
- 30 También se describen en la presente descripción métodos para aumentar la concentración de GLP-1 en un sujeto que comprenden administrar una composición descrita en la presente descripción. En un aspecto, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino.
- 35 También se describen en la presente descripción métodos para aumentar la concentración de PYY en un sujeto que comprenden administrar una composición descrita en la presente descripción. En un aspecto, la composición se adapta para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando del receptor del sabor amargo a una o más regiones del intestino.
- 40 En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente descripción, antes de la administración de la composición, el sujeto se tamiza previamente para determinar los niveles y tipos de receptores quimiosensoriales endógenos para su uso en el ajuste de la cantidad de la composición para la administración.
- 45 También se proporcionan en la presente descripción formas de dosificación farmacéuticas que comprenden (a) un componente de liberación inmediata con recubrimiento entérico de pH 6,5 que comprende hidrocloruro de metformina y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un componente de liberación prolongada con recubrimiento entérico de pH 6,5 que comprende hidrocloruro de metformina y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y en donde la cantidad combinada de metformina a partir de ambos componentes es inferior a 400 mg y en donde la metformina tiene AUC plasmática subterapéutica y Cmáx plasmática subterapéutica.
- 50 En algunas modalidades, la proporción de hidrocloruro de metformina en el componente de liberación inmediata con respecto al hidrocloruro de metformina en el componente de liberación retardada es aproximadamente 20/80, 30/70, 35/65, 40/60, 45/55 o 50/50. En otras modalidades, la forma de dosificación exhibe un perfil de liberación por disolución de una cantidad del 20-50 % de hidrocloruro de metformina en aproximadamente 30 a aproximadamente 60 minutos después de la administración oral y una cantidad del 80-100 % de hidrocloruro de metformina después de 60 minutos después de la administración oral.
- 55 En algunas modalidades, el AUC plasmática subterapéutica y la Cmáx plasmática subterapéutica que resulta de la administración de la forma de dosificación es 50 % o inferior que el AUC y la Cmáx plasmáticas que resultan de la administración de una dosis única de GLUMETZA 500 mg.
- 60 En algunas modalidades, la forma de dosificación comprende además un inhibidor de la DPP-IV en (a), (b) o ambos. En otras modalidades, la forma de dosificación comprende además un agente antidiabético o antiobesidad.
- 65 En algunas modalidades, la forma de dosificación comprende además (c) un componente de liberación inmediata que comprende hidrocloruro de metformina. En algunos casos, el componente de liberación inmediata (c) tiene un recubrimiento entérico de pH 5,0. En algunos casos, la cantidad combinada de metformina de los componentes (a)-(c) es inferior a 600 mg.

En algunas modalidades, el excipiente en el componente de liberación prolongada se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana, alginato de sodio, polisorbato-80 y mezclas de los mismos.

5 En algunas modalidades, la cantidad combinada de hidrocloruro de metformina es de aproximadamente 250 mg.

En algunas modalidades, la forma de dosificación es un comprimido bicapa. En otras modalidades, la forma de dosificación es una cápsula con los dos componentes como minicomprimidos encapsulados.

10 También se proporcionan en la presente descripción formas de dosificación farmacéuticas que comprenden (a) un componente de liberación inmediata con recubrimiento entérico de pH 6,5 que comprende hidrocloruro de metformina y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un componente de liberación prolongada con recubrimiento entérico de pH 6,5 que comprende hidrocloruro de metformina y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y en donde el hidrocloruro de metformina tiene una biodisponibilidad promedio reducida.

15 15 En algunas modalidades, la biodisponibilidad promedio es inferior a la biodisponibilidad promedio de una formulación de metformina de liberación inmediata que tiene una cantidad equivalente de metformina. En otras modalidades, la biodisponibilidad promedio es inferior al 15 %.

20 20 En algunas modalidades, la cantidad combinada de hidrocloruro de metformina es inferior a 400 mg.

Breve descripción de las figuras

25 La Figura 1 muestra las concentraciones plasmáticas de hormonas, PYY (total) y GLP-1 (activo) en respuesta a la infusión gástrica de ligandos del receptor del sabor amargo.
La Figura 2 muestra el índice de células L de la infusión de ligandos del receptor del sabor amargo en comparación con el control de agua.

30 30 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden metformina o una sal de la misma para tratar afecciones asociadas con un receptor quimiosensorial, por ejemplo, afecciones metabólicas que incluyen obesidad y diabetes en un sujeto que lo necesita, en donde la composición se adapta para su administración a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto. La unión del(de los) ligando(s) a receptores quimiosensoriales modula la síntesis, secreción y/o almacenamiento de hormonas, por ejemplo, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina, PYY, GIP, insulina, péptido C, glicentina, glucagón, amilina, grelina, uroguanilina y/o CCK que son reguladores clave de la energía y procesos metabólicos tales como el metabolismo de la glucosa. La(s) hormona(s) específica(s) producida(s) varía(n) en dependencia del receptor o los receptores estimulados. Los ligandos de receptores quimiosensoriales incluyen ligandos de receptores que son metabolizables o que pueden metabolizarse como fuente de energía, por ejemplo, alimentos o metabolitos, así como también ligandos de receptores que no están metabolizados, por ejemplo, sustancias sápidas. Los ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados, como se usan en la presente descripción, incluyen ligandos que no están metabolizados sustancialmente, es decir, ligandos que tienen un valor calórico insignificante.

45 50 En la presente descripción se describen uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados usados para modular la secreción de moléculas hormonales y regular los procesos metabólicos. En otras modalidades, un ligando(s) de receptores quimiosensoriales no metabolizados se combina(n) con un ligando(s) de receptores quimiosensoriales metabolizado(s) o metabolizable(s). Se contempla que la adición de uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales metabolizados junto con la activación de los receptores quimiosensoriales de células enteroendocrinas por un(os) ligando(s) de receptores quimiosensoriales no metabolizado(s), puede dar como resultado una estimulación mejorada de la liberación de hormonas.

55 60 65 Las presentes modalidades descritas en la presente descripción contemplan adicionalmente la administración dirigida de ligandos de receptores quimiosensoriales a sitios específicos en todo el intestino. Las células enteroendocrinas, por ejemplo, las células L, las células K y las células I, que secretan cada una un conjunto diferente de hormonas metabólicas en respuesta a la estimulación quimiosensorial, se encuentran a lo largo de todo el intestino. Las concentraciones y proporciones de estos tipos de células enteroendocrinas son diferentes en los diversos segmentos intestinales y, como se señaló anteriormente, cada tipo de célula tiene un perfil de expresión de hormonas metabólicas diferente. La administración dirigida de las composiciones de la invención a segmentos intestinales específicos, por ejemplo, mediante el uso de formulaciones diseñadas para su liberación dentro de uno o más segmentos deseados del estómago y/o intestino, proporciona un nivel adicional de control sobre el efecto de dichas composiciones, por ejemplo, en la modulación de hormonas implicadas en el metabolismo.

Las presentes modalidades descritas en la presente descripción incluyen, por lo tanto, un enfoque novedoso para tratar afecciones importantes asociadas a receptores quimiosensoriales, por ejemplo, mediante la modulación de la secreción de hormonas metabólicas a través de la activación de los receptores quimiosensoriales enteroendocrinos. Las modalidades incluyen además la capacidad de seleccionar terapias combinadas adaptadas a las necesidades específicas de los individuos que tienen diferentes perfiles hormonales.

5 Receptores quimiosensoriales

10 Los ligandos y receptores quimiosensoriales de mamíferos se analizan, por ejemplo, en las publicaciones de solicitudes de patentes de EE. UU. Núm. 2008/0306053 y 2008/0306093, ambas tituladas "Modulation of Chemosensory Receptors and Ligands Associated Therewith" y la patente de EE. UU. núm. 7,105,650, titulada "T2R taste receptors and genes encoding same". Se conocen actualmente secuencias completas o parciales de numerosos receptores quimiosensoriales eucariotas y humanos (ver, por ejemplo, Pilpel, Y. y otros, Protein Science, 8:969 77 (1999); Mombaerts, P., Annu. Rev. Neurosci., 22:487 50 (1999); documento EP0867508A2; patente de EE. UU. núm. 5,874,243; documentos WO 92/17585; WO 95/18140; WO 97/17444; WO 99/67282).

15 Receptores del sabor dulce y umami: en los seres humanos, diferentes combinaciones de los T1R, una familia de receptores acoplados a proteína G de clase C, responden a estímulos de sabor dulce y umami. T1R2 y T1R3 reconocen, según se informa, los estímulos de sabor dulce. Las subunidades T1R que comprenden los receptores heteroméricos del sabor dulce y umami se describen por, por ejemplo, Xu y otros, 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101: 14258-14263. Xu, y otros, informan que el aspartamo y el neotamo requieren el dominio extracelular N-terminal de T1R2, el acoplamiento de la proteína G requiere la mitad C-terminal de T1R2, y que el ciclamato y el lactisol, un inhibidor del receptor del sabor dulce, requieren el dominio transmembrana de T1R3. Sus resultados sugieren la presencia de múltiples sitios de interacción de edulcorantes en este receptor.

20 25 T1R1 y T1R3 reconocen el estímulo del sabor umami L-glutamato. Según se informa, esta respuesta se ve potenciada por ribonucleótidos 5' (Xu y otros, 2004).

30 Receptores del sabor amargo: alrededor de 50 miembros de la familia del receptor T2R (GPCR) detectan sustancias químicas amargas (Adler y otros, 2000, Cell 100:693-702; Chandrashekhar y otros, 2000, Cell 100:703-711; Matsunami y otros, 2000, Nature 404:601-604). Ciertos T2R y métodos para expresarlos se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. Núm. 2008/0306053 y la patente de EE. UU. núm. 7,105,650. También se han identificado haplotipos de muchos de los receptores del sabor amargo que confieren diferencias en la sensibilidad de los individuos a una sustancia sápida amarga en particular (Pronin y otros, 2007, Current Biology 17(6): 1403-1408).

35 Receptores biliares: existen múltiples receptores de ácidos biliares. El receptor de ácidos biliares que tiene las subunidades Gpbar1 y M-Bar está implicado, según se informa, en la influencia de los ácidos biliares en la solubilización de grasas, el mantenimiento del colesterol y la homeostasis de los ácidos biliares (Maruyama, y otros, 2006, J. Endocrinol. 191, 197-205). Maruyama y otros, informan sobre un posible papel de Gpbar en la homeostasis energética. Kawamata y otros ("A G protein-coupled receptor responsive to bile acids" J. Biol. Chem. 278, 9435-9440, 2003), informan de un posible papel del receptor de ácidos biliares TGR5 en la supresión de la función de los macrófagos.

40 45 Receptores del sabor ácido y salado: se han propuesto varios receptores candidatos y mecanismos de transducción para detectar el sabor ácido y salado (Miyamoto y otros, 2000, Prog. Neurobiol. 62:135-157). Por ejemplo, se propone que el canal de iones 2 sensible al ácido (ASIC2) funciona como un receptor del sabor ácido en la rata (Ugawa y otros, 2003, J. Neurosci. 23:3616-3622; Ugawa y otros, 1998, Nature 395:555-556). HCN1 y HCN4, miembros de los canales modulados por nucleótidos cílicos activados por hiperpolarización (HCN) también son canales de receptores del sabor ácido candidatos (Stevens y otros, 2001, Nature 413:631-635). Entre las familias de canales TRP, se ha informado que los miembros de la familia PKD (enfermedad renal poliquística, también llamada TRPP o policistinas) poseen propiedades únicas (Delmas y otros, 2004, Biochem. Biophys. Res. Commun. 322:1374-1383; Nauli y Zhou, 2004, Bioessays 26:844-856). Dos miembros del canal TRP, PKD 1L3 (núms. de acceso de Genbank AY1 64486, murino, ácido nucleico, AAO32799 murino, aminoácido, AY1 64485, humano, ácido nucleico y AAO32798, humano, aminoácido) y PKD2L1 (núms. de acceso de Genbank NM_181422, murino, ácido nucleico, NP_852087, murino, aminoácido, NM_016112, humano, ácido nucleico y NP_057196, humano, aminoácido, según se informa, se expresan específicamente en un subconjunto de células receptoras del gusto que no corresponden a las células de detección del sabor amargo, dulce o umami. Las proteínas se localizan en la punta apical de las células gustativas donde se detectan las sustancias sápidas. La formación de heterómeros PKD1L3 y PKD2L1 es necesaria para la expresión funcional en la superficie celular y siempre que PKD1L3 y PKD2L1 se expresan en células heterólogas, se activan mediante soluciones ácidas. Por lo tanto, se contempla que PKD 1L3 y PKD2L1 funcionan juntos como receptores del sabor amargo en mamíferos.

50 55 60 65 Receptores del sabor graso: Receptor del sabor graso o receptor de ácidos grasos, como se usa en la presente descripción, significa cualquier receptor transportador u otra molécula que se une a las grasas y/o ácidos grasos que se ingieren. Los receptores quimiosensoriales para la grasa no se han caracterizado bien, aunque existe una posible

implicación de proteínas transportadoras de ácidos grasos que se conoce que están presentes en el tracto gastrointestinal. Se ha informado que la proteína transportadora de ácidos grasos de ratón CD36 es un receptor potencial del sabor de las grasas (Laugerette y otros, 2005, "CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions", *Journal of Clinical Investigation* 115(11): 3177-84). En 5 ratas, se ha encontrado que CD36 se expresa a niveles más altos en la mucosa intestinal proximal que en la distal (Chen y otros, 2001, "Gut expression and regulation of FAT/CD36: possible role in fatty acid transport in rat enterocytes", *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 281(5):E916-23). Más recientemente, se ha demostrado que varios GPCR que se clasificaron previamente como receptores huérfanos responden a ligandos lipídicos, lo que incluye los ácidos grasos, y varios se han identificado como candidatos para receptores de las grasas en el gusto.

10 Cuando un ligando se une a un GPCR, el receptor presumiblemente experimenta un cambio conformacional que conduce a la activación de la proteína G. Las proteínas G se componen de tres subunidades: una subunidad α de unión al nucleótido de guanilo, una subunidad β y una subunidad γ . Las proteínas G tienen un ciclo entre dos formas, en dependencia de si el GDP o el GTP están unidos a la subunidad α . Cuando se une GDP, la proteína G existe como un heterotímero: el complejo $G\alpha\beta\gamma$. Cuando se une GTP, la subunidad α se disocia del heterotímero, 15 lo que deja un complejo $G\beta\gamma$. Cuando un complejo $G\beta\gamma$ se asocia operativamente con un receptor acoplado a proteína G activado en una membrana celular, la tasa de intercambio de GTP por GDP unido aumenta y la tasa de disociación de la subunidad $G\alpha$ unida del complejo $G\beta\gamma$ aumenta. La subunidad $G\alpha$ libre y el complejo $G\beta\gamma$ son, por lo tanto, capaces de transmitir una señal a elementos aguas abajo de una variedad de vías de transducción de 20 señales. Estos eventos forman la base de una multiplicidad de diferentes fenómenos de señalización celular, lo que incluye, por ejemplo, los fenómenos de señalización que se identifican como percepciones sensoriales neurológicas tales como el gusto y/o el olfato. (Ver, por ejemplo, la patente de EE. UU. núm. 5,691,188). GP120, un GPCR correspondiente a un receptor de ácido graso, también se ha identificado en las papilas gustativas de ratones y, 25 además, se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 median efectos antiinflamatorios y revierten la resistencia a la insulina en ratones obesos a través de sus acciones sobre el GP120 presente en macrófagos (Oh y otros, 2010, *Cell* 142(5): 687-698; Satiel, *Cell* 142(5): 672-674; ver también Matsumura y otros, 2009, *Neurosci Lett* 450: 186-190).

Hormonas

30 En la presente descripción se describen composiciones y métodos para modular las concentraciones de hormonas de células enteroendocrinas circulantes, lo que incluye, pero no se limita a, GLP-1, GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY, CCK, glicentina, insulina, glucagón, péptido C, grelina, amilina, uroguanilina, etc., dichas composiciones y 35 métodos comprenden administrar al menos un ligando de receptores quimiosensoriales a un sujeto para tratar una afección asociada con un receptor quimiosensorial. La modulación hormonal puede lograrse mediante la administración de una composición que comprende un ligando de receptores quimiosensoriales, lo que incluye un agonista, antagonista, modificador, potenciador o combinación de los mismos que actúa sobre un receptor del sabor dulce, un receptor del sabor umami, un receptor del sabor amargo, un receptor del sabor de ácidos grasos y/o un receptor del sabor de ácidos biliares.

40 Como se describe en la presente descripción, una combinación de uno o más agonistas de los receptores del sabor dulce, umami, amargo, de ácidos grasos libres y de ácidos biliares simulará la liberación sincrónica de hormonas y señales neurales importantes de las células enteroendocrinas y por lo tanto facilitará la asimilación y disposición de 45 nutrientes de las comidas. Además, una combinación de uno o más agonistas de los receptores del sabor dulce, umami, amargo, de ácidos grasos libres y de ácidos biliares suprime la síntesis, actividad o acción de la grelina, o su modificación postraduccional (actividad de la grelina octanoil acil transferasa o GOAT) y/o secreción o liberación de 50 grelina a partir de células oxínticas en el estómago. Es importante tener en cuenta que algunas de estas hormonas pueden no exhibir efectos importantes cuando se administran solas, pero pueden funcionar de forma aditiva y/o sinérgica cuando se liberan juntas. Por ejemplo, PYY 3-36 como terapia única ha decepcionado en la clínica (Comunicado de prensa de Nastech). Por lo tanto, en la presente descripción se describe una liberación coordinada y sincrónica de hormonas intestinales en concreto sin atribuir una actividad específica a únicamente una hormona individual. Según se informa, la estimulación de las células enteroendocrinas (por ejemplo, células L, células K y células I) por los nutrientes altera la liberación de una o más de las siguientes hormonas conocidas: GLP-1, GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY, CCK, insulina, glucagón, péptido C, glicentina, grelina, amilina y uroguanilina. Los 55 nutrientes también pueden alterar la liberación de hormonas aún pendientes de caracterizar liberadas a partir de las células enteroendocrinas. Esta modulación en la liberación de hormonas puede dar como resultado efectos terapéuticos beneficiosos, por ejemplo, un mejor control de la glucosa en el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados (prediabetes, enfermedad de ovario poliquístico), trastornos inflamatorios del intestino, daño intestinal y osteoporosis (por ejemplo, a través de la liberación de GLP-2), disminución de los lípidos circulantes en el 60 tratamiento de la hiperlipidemia, enfermedad del hígado graso y reducción de la ingesta de alimentos y la regulación de la homeostasis energética en el tratamiento de la obesidad (pérdida de peso). La administración de una combinación de uno o más agonistas de los componentes de los receptores del sabor dulce, umami, amargo, de ácidos grasos libres y de ácidos biliares junto con un inhibidor de la DPP-IV puede aumentar el efecto terapéutico, ya que GLP-1, PYY, GLP-2 y GIP se eliminan rápidamente por la DPP-IV.

Los resultados in vivo coherentes con el uso de receptores del sabor dulce, umami, de ácidos grasos libres y de ácidos biliares para aumentar las concentraciones de GLP-1 incluyen:

5 Se informó la liberación de GLP-1 durante el suministro de glucosa intraduodenal en humanos. (Ver, por ejemplo, Kuo y otros, 2008, "Transient, early release of glucagon-like peptide-1 during low rates of intraduodenal glucose delivery", *Regul Pept* 146, 1-3).

10 Se observó un aumento en los niveles de GLP-1 posprandial después de la administración del inhibidor de la alfa-glucosidasa miglitol en humanos. (Ver, por ejemplo, Lee y otros, 2002, "The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics", *Diabetes Obes Metab* 4, 329-335).

15 En ratas, el aumento de GLP-1 después de la administración de miglitol fue sinérgico con la administración de un inhibidor de la DPP-IV (Goto y otros, 2008, *Poster P-470 ADA*).

20 Los fructanos de tipo inulina (polímeros de fructosa no digeribles) estimularon según se informa la secreción de GLP-1. (Ver, por ejemplo, Delzenne, y otros, 2007, "Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data", *J Nutr* 137, 2547S-2551S y Niness, y otros, 1999, "Inulin and oligofructose: what are they?" *J Nutr* 129, 1402S-1406S).

25 La administración de glutamato, un agonista de umami, a ratas dio como resultado una disminución del aumento de peso y una reducción de la grasa abdominal. (Ver, por ejemplo, Kondoh y otros, 2008, "MSG intake suppresses weight gain, fat deposition, and plasma leptin levels in male Sprague-Dawley rats", *Physiol Behav* 95, 135-144).

30 La administración oral de ácidos grasos libres a ratones dio como resultado un aumento de las concentraciones de GLP-1 portales y sistémicas. (Ver, por ejemplo, Hirasawa y otros, 2005, "Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120", *Nat Med* 11, 90-94).

35 Los ratones deficientes en el receptor 1 de ácidos biliares acoplados a proteína G mostraron una acumulación de grasa y un aumento de peso significativamente mayores con respecto a los ratones de control. (Ver, por ejemplo, Maruyama, y otros, 2006, citado anteriormente).

40 Los estudios in vivo con yeyuno de rata perfundido con sucralosa y glutamato mostraron que los receptores del sabor dulce y umami regulan la absorción de glucosa, péptidos y glutamato. (Ver, por ejemplo, Mace y otros, 2008, "An energy supply network of nutrient absorption coordinated by calcium and T1R taste receptors in rat small intestine", *J Physiol*).

45 Los ácidos biliares proporcionados a los seres humanos por vía rectal provocaron la liberación de PYY. (Ver, por ejemplo, Adrian y otros, 1993, "Deoxycholate is an important releaser of peptide YY and enteroglucagon from the human colon", *Gut* 34(9): 1219-24). Si bien existen informes de ligandos metabolizados a los diversos receptores quimiosensoriales que tienen efectos para liberar hormonas intestinales, se ha informado que los ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados pueden no afectar la liberación de hormonas intestinales. Frank Reimann. Molecular mechanisms underlying nutrient detection by incretin-secreting cells". *Int Dairy J*. Abril de 2010; 20(4): 236-242. doi: 10.1016/j.idairyj.2009.11.014.

40 Por ejemplo, la instilación de sucralosa (un edulcorante no metabolizado) en el duodeno de seres humanos, según se informa, no tuvo ningún efecto sobre la liberación de hormonas intestinales, mientras que la instilación de azúcares metabolizados sí. Ma J y otros, "Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects", *CK Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Abril de 2009; 296(4): G735-9. Epub 2009, 12 de febrero. Según se informa, otros estudios en ratas no mostraron ningún efecto de los edulcorantes no metabolizados, sucralosa y stevia, para provocar la liberación de hormonas intestinales, mientras que la dextrosa sí tuvo un efecto. Fujita Y y otros, "Incretin Release from Gut is Acutely Enhanced by Sugar but Not by Sweeteners In Vivo", *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008, 23 de diciembre. [EPub antes de la impresión]; Reimann F. y otros, "Glucose sensing in L-cells: a primary cell study", *Cell Metabolism*. 2008;8: 532-539. Otros informes en humanos no informaron alteraciones de las hormonas intestinales en la circulación después de la administración de stevia o rebaudiósido A, ambos edulcorantes no metabolizados. Gregersen, S. y otros, "Antihyperglycemic Effects of Stevioside in type 2 diabetic subjects", *73 Metabolism*, Vol 53, núm. 1 (enero), 2004: págs. 73-76.

55 Adicionalmente, los informes en humanos o animales han sugerido que los edulcorantes no nutritivos pueden no provocar pérdida de peso e incluso pueden dar como resultado aumento de peso. Ver, por ejemplo, Maki, K.C. y otros, "Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women", *Food Chem Toxicol*. Julio de 2008; 46 Supl 7: S47-53. Epub 2008 16 de mayo; Yang, Q. "Gain weight by 'going diet?'" Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings", *Neuroscience* 2010. *Yale J Biol Med*. Junio de 2010;83(2):101-8; Ludwig, DS, "Artificially sweetened beverages: cause for concern", *JAMA*. 9 de diciembre de 2009;302(22):2477-8; Richard Mattes. Effects of Aspartame and Sucrose on Hunger and Energy Intake in Humans. *Physiology & Behavior*, vol. 47, págs. 1037-1044. Effects of Aspartame and Sucrose on Hunger and Energy Intake in Humans.

60 60 Ligandos de receptores quimiosensoriales

65 Los ligandos de receptores quimiosensoriales incluyen ligandos de receptores quimiosensoriales metabolizados que pueden metabolizarse como fuente de energía, por ejemplo, alimentos o metabolitos, así como también ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados que no se metabolizan como fuente de energía, por ejemplo, sustancias sápidas. El término ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados, como se usa en la

presente descripción, incluye ligandos de receptores quimiosensoriales que se metabolizan en un pequeño grado pero no se metabolizan sustancialmente. Es decir, el ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado incluye ligandos que tienen un valor calórico insignificante. Los ligandos de receptores quimiosensoriales incluyen agonistas, antagonistas, modificadores y potenciadores, así como también otros compuestos que modulan los receptores quimiosensoriales. Se conocen en la técnica muchos ligandos de receptores quimiosensoriales y se han informado en la bibliografía.

5 Los ejemplos no limitantes de ligandos del receptor del sabor umami incluyen sales de glutamato, glutaminas, acetilglicinas y aspartamo. Un ligando del receptor de sabor umami ilustrativo es el monofosfato de ácido glutámico.

10 10 Los ligandos del receptor del sabor umami no se limitan a ligandos con calidad umami intrínseca, sino que también incluyen ligandos que se informa que son potenciadores que mejoran la señal de un ligando umami sin tener propiedades gustativas discernibles por sí mismas. Dichos ligandos son IMP (monofosfato de inosina), GMP (monofosfato de guanosina) y similares. Los expertos en la técnica conocen muchos más ligandos del receptor del sabor umami distintos de los enumerados en la presente descripción y en los manuscritos citados, y todavía pueden identificarse más mediante el uso de métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente descripción.

15 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor umami se selecciona de sustancias sápidas o compuestos saborizantes descritos en la presente descripción o conocidos en la técnica.

20 20 Los ejemplos no limitantes de ligandos de receptores del sabor graso incluyen ácidos linoleicos, ácidos oleicos, palmitatos, oleoiletanolamidas, ácidos grasos omega-3, emulsión de ácidos grasos mixtos y N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE), ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido alfa-linolínico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico y ácido docosahexaenoico. Los expertos en la técnica conocen muchos más ligandos de receptores del sabor graso distintos de los enumerados en la presente descripción y en los manuscritos citados, y todavía pueden identificarse más mediante el uso de métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente descripción.

25 30 Los ácidos biliares incluyen ácidos cárnicos, ácidos desoxicárnicos, ácidos taurocárnicos y ácidos quenodesoxicárnicos. Los expertos en la técnica conocen muchos más ligandos del receptor de ácidos biliares distintos de los enumerados en la presente descripción y en los manuscritos citados, y todavía pueden identificarse más mediante el uso de métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente descripción.

35 40 Los ligandos no limitantes del receptor del sabor amargo incluyen flavanonas, flavonas, flavonoles, flavanos, flavonoides fenólicos, isoflavonas, agliconas limonoides, glucosinolatos o productos de hidrólisis de los mismos, cafeína, quinina, extractos de *Momordica charantia* (melón amargo) e isotiocianatos. Ciertas sustancias sápidas amargas se describen, por ejemplo, en Drewnowski y Gomez-Carneros, American Journal of Nutrition, 72 (6): 1424 (2000). Los expertos en la técnica conocen muchos más ligandos de receptores amargos distintos de los enumerados en la presente descripción y en los manuscritos citados, y todavía pueden identificarse más mediante el uso de métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente descripción. En la siguiente tabla se enumeran fitonutrientes amargos ilustrativos en alimentos vegetales comunes que pueden ser ligandos del receptor del sabor amargo.

Clase de fitonutrientes	Componente típico	Calidad gustativa	Fuente de alimento
Compuestos fenólicos			
Flavanonas	Naringina	Amargo	Toronja, flavedo
			Toronja, albedo
			Toronja, médula
			Toronja, semillas
			Toronja inmadura
			Jugo de toronja
			Jugo de oroblanco
			Jugo de melogold
Flavonas	Tangeretina	Amargo	Naranja
			Jugo de naranja
			Jugo de concentrado
	Nobiletina	Amargo	Naranja
			Jugo de naranja
			Jugo de concentrado
	Sinensetina	Amargo	Naranja
			Jugo de naranja (fresco)
			Jugo de concentrado (congelado)
			Jugo de concentrado
			Jugo puro
Flavonoles	Quercetina	Amargo	Jugo de toronja

Continuación

Clase de fitonutrientes	Componente típico	Calidad gustativa	Fuente de alimento
5		Jugo de limón	
		Escarola	
		Lúpulos frescos	
		Vino	
		Infusión de té negro	
10		Infusión de té oolong	
		Infusión de té verde	
15	Flavanos	Catequina	Amargo
			Vino tinto
			Infusión de té verde
			Infusión de té oolong
			Infusión de té negro
20		Epicatequina	Amargo
			Vino tinto
			Cacao en polvo bajo en grasas
			Cacao en polvo instantáneo
			Infusión de té verde
25		Epigalocatequina	Amargo y astringente
			Infusión de té verde
			Infusión de té oolong
			Infusión de té negro
30		Epigalocatequina	Amargo con regusto dulce
			Infusión de té verde
			Infusión de té oolong
			Infusión de té negro
35	Flavonoides fenólicos	Mono y polímeros de catequina PM < 500	Amargo
			Vino tinto
			Vino rosado
		Polímeros de catequina PM > 500 (taninos)	Astringente
			Vino tinto
40		Polifenoles	Astringente y amargo
			Sidra de manzana
			Cacao en polvo bajo en grasas
45	Isoflavonas	Genisteína y daidzeína	Amargo o astringente
			Soja
			Escamas de soja tostadas y desgrasadas
			Proteína de soja texturizada
			Empanadas de desayuno
50		Genistina	Astringente
			Tofu
		Daidzina	
55	Triterpenos		
	Agliconas limonoides	Limonina	Amargo
			Jugo de limón
			Jugo de naranja
			Jugo de toronja
			Jugo de mandarina
60			Toronja, flavedo
			Toronja, albedo
			Toronja, médula
			Toronja, semillas
65		Nomilina	Amargo
			Jugo de toronja
			Jugo de oroblanco
			Jugo de melogold
		Glucósido de limonina	Insípido
			Jugo de toronja
			Jugo de limón

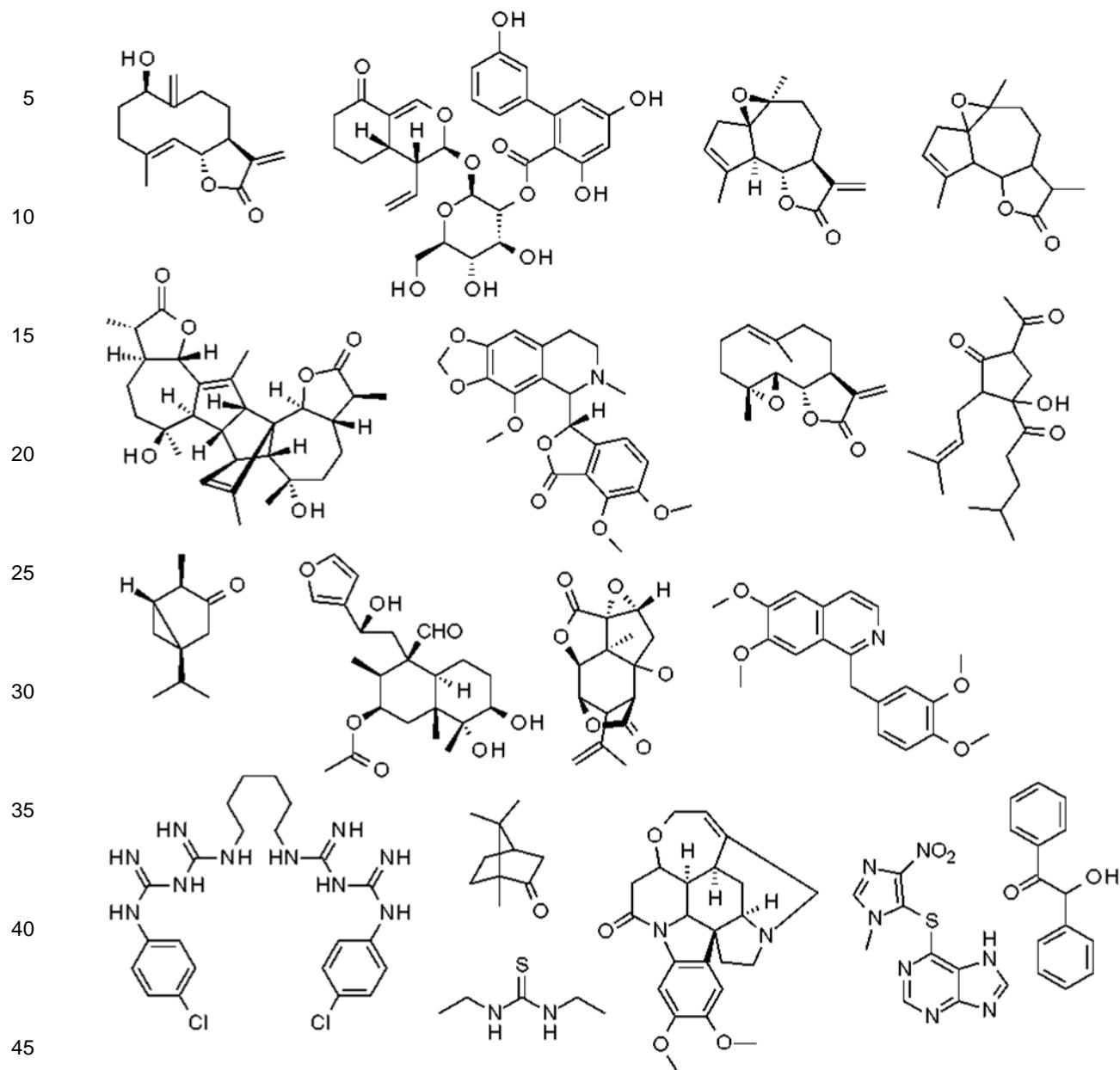
Continuación

Clase de fitonutrientes	Componente típico	Calidad gustativa	Fuente de alimento
5	Compuestos orgánicos de azufre		
Glucosinolatos	Sinigrina	Amargo	Repollo
			Coles de Bruselas
			Coliflor
			Nabo o rutabaga
10			Calabresa
			Brócoli
			Berzas
			Berza común
15			Hojas de mostaza
	Progoitrina	Amargo	Coles de Bruselas
			Repollo
			Coliflor
			Nabo o rutabaga
20			Calabresa
		Glucobrasicina	Coles de Bruselas
Producto de hidrólisis de glucosinolatos	Goitrina 5-vinil-2-oxazolidina tiona	Amargo	Extracto acuoso de coles de Bruselas
			Repollo, médula
25			Repollo, corteza cambial
			Repollo, hoja
Isotiocianatos	Isotiocianato de alilo	Aceites de mostaza acre; picante o lacrimógeno	Repollo, médula
			Repollo, corteza cambial
30			Repollo, hoja
	Isotiocianato de 3-metilsulfinilpropilo	Aceites de mostaza acre	Repollo, médula
			Repollo, corteza cambial
35			Repollo, hoja
	Isotiocianato de bencilo	Aceites de mostaza acre; similar al ajo	Repollo, corteza cambial
			Repollo, hoja
40	Isotiocianato de metilsulfinil butilo	4-Aceites de mostaza acre	Repollo, médula
			Repollo, corteza cambial
			Repollo, hoja
45	Isotiocianato de feniletilo	Acre, irritante o lacrimógeno	Repollo, médula
			Repollo, corteza cambial
			Repollo, hoja

50 El ligando del receptor del sabor amargo de acuerdo con la invención es metformina o una sal de la misma y las siguientes modalidades con relación a diferentes ligandos del receptor amargo sólo se describen en la presente descripción.

55 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de los compuestos descritos en la solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/593,479 (publicada como U.S. 2010/0130498); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/593,398 (publicada como U.S. 2010/0184796); patente de EE. UU. núm. 7,829,299; solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/578,013 (publicado como U.S. 2010/0056621); patente de EE. UU. núm. 7,416,867; solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/455,693 (publicada como U.S. 2007/0037212); solicitud de EE. UU. núm. de serie 13/059,730 (publicada como U.S. 2011/0143376), solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/996,670 (publicada como U.S. 2011/0311991), patente de EE. UU. núm. 7,811,788; Solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/182,942 (publicado como U.S. 2006/0019346); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/993,542 (publicada como U.S. 2011/0086138), solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/373,235 (publicada como U.S. 2010/0055209); solicitud internacional núm. de serie PCT/IL2007/000454 (publicada como WO 2007/116404); solicitud de EE. UU. núm. de serie 10/472,056 (publicada como U.S. 2004/0138189); patente de EE. UU. núm. 5,891,919; Patente de EE. UU. núm. 6,376,657; solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/554,982 (publicada como U.S. 2007/0104805); solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/926,745 (publicada como U.S. 2008/0108604); solicitud internacional núm. de serie PCT/CA2009/001688 (publicada como WO 2010/060198); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/735,557 (publicada como U.S.

- 2010/0330205); solicitud internacional núm. de serie PCT/CA2007/001066 (publicada como WO 2008/000063); solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/438,204 (publicada como U.S. 2006/0269617); solicitud de EE. UU. núm. de serie 10/563,713 (publicada como U.S. 2006/0172020); solicitud de EE. UU. núm. de serie 10/902,352 (publicada como U.S. 2006/0024335); solicitud de EE. UU. núm. de serie 10/538,038 (publicada como U.S. 2006/0275765);
- 5 solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/555,617 (publicada como U.S. 2008/0187936); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/739,264 (publicada como U.S. 2010/0316736); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/215,609 (publicada como U.S. 2009/0042813); solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/893,088 (publicada como U.S. 2008/0050499); patente de EE. UU. núm. 7,807,204; solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/811,166 (publicada como U.S. 2008/0003268); patente de EE. UU. núm. 6,376,657; solicitud internacional núm. de serie PCT/US2011/041183 (publicada como WO 2011/163183); solicitud internacional núm. de serie PCT/EP2011/059814 (publicada como WO 2011/157692); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/790,292 (publicada como U.S. 2011/0293753); solicitud internacional núm. de serie PCT/JP2009/071700 (publicada como WO 2010/076879); solicitud de EE. UU. núm. de serie 13/032,530 (publicada como U.S. 2011/0217394); solicitud internacional núm. de serie PCT/EP2011/000110 (publicada como WO 2011/085979); solicitud internacional núm. de serie PCT/US2010/058467 (publicada como WO 2011/068814); solicitud de EE. UU. núm. de serie 13/060,996 (publicada como U.S. 2011/0152361); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/09,253 (publicada como U.S. 2011/0124609); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/687,962 (publicada como U.S. 2011/0119499); y solicitud internacional núm. de serie PCT/EP2010/004623 (publicada como WO 2011/012298).
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65



50 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto relacionado estructuralmente con absintina, arglabina, arborescina, artemorina, noscapina o partenolida que tiene la Fórmula estructural I:



en donde

65 X es O o S;
Y se selecciona de:

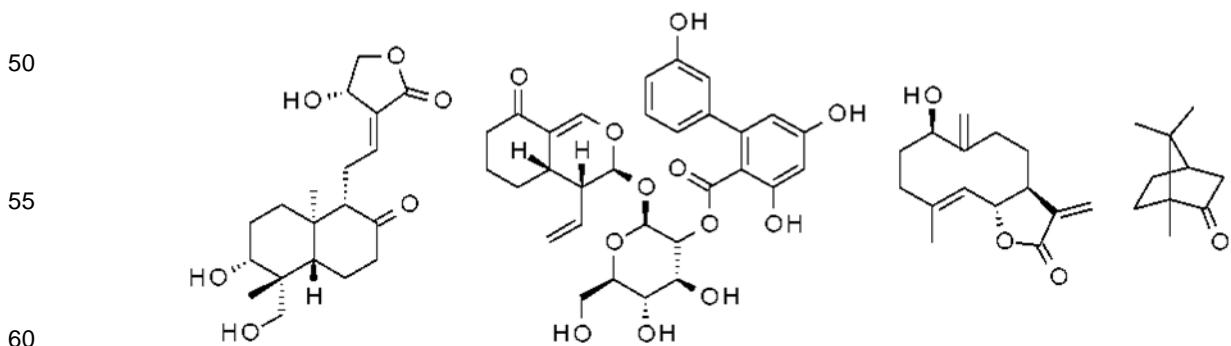
O-, S-, NH- y N-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₈);
 R₁ y R₂ se unen para formar:

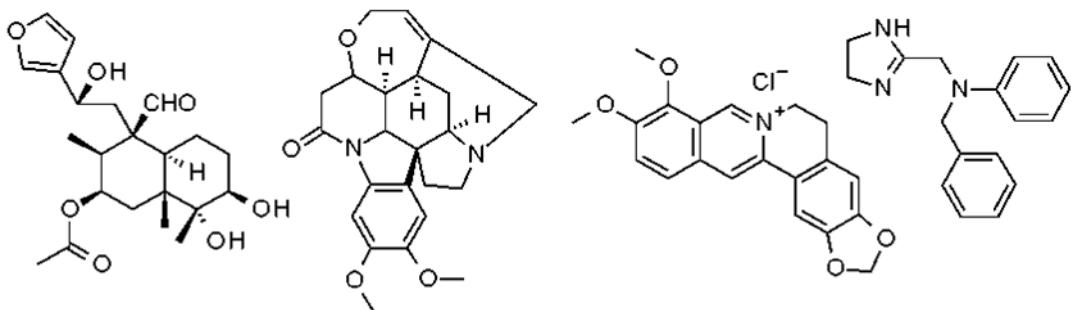
5 un anillo cicloalquilo (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido), un anillo heterocicloalquilo (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido), donde el heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N, un sistema alicíclico (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido), un anillo arilo (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido) o un anillo heteroarilo (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido) donde el heterociclo contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N;

10 10 R₃ se selecciona de:

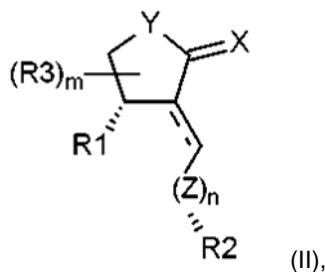
15 H,
 OH,
 O-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),
 O-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
 O-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),
 O-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),
 20 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 25 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 cicloalquilo C₃ - C₇,
 30 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,
 35 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),
 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
 40 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos); y en donde el enlace adyacente a R₃ es un enlace simple o doble.

45 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de andrografólido, antazolina, amorentina, artemorina, cloruro de berberina, brucina, alcanfor y cascarilina, lo que incluye, pero no se limita a, derivados adecuados. Las fórmulas estructurales de estos compuestos se muestran más abajo,





- 15 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural II:



- 30 en donde

X es O o S;

Y se selecciona de:

35 O-, S-, NH- y N-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₈);

Z es CR₄R₅ en cada caso en donde el enlace adyacente a (Z)_n es un enlace simple o doble; R₁ se selecciona de:

40	<p>H, OH, O-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada), O-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇), O-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈), O-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),</p>
45	<p>alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo), alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),</p>
50	<p>cicloalquilo C₃ - C₇, heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea;</p>
55	

R₂ se selecciona de:

60 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
65 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

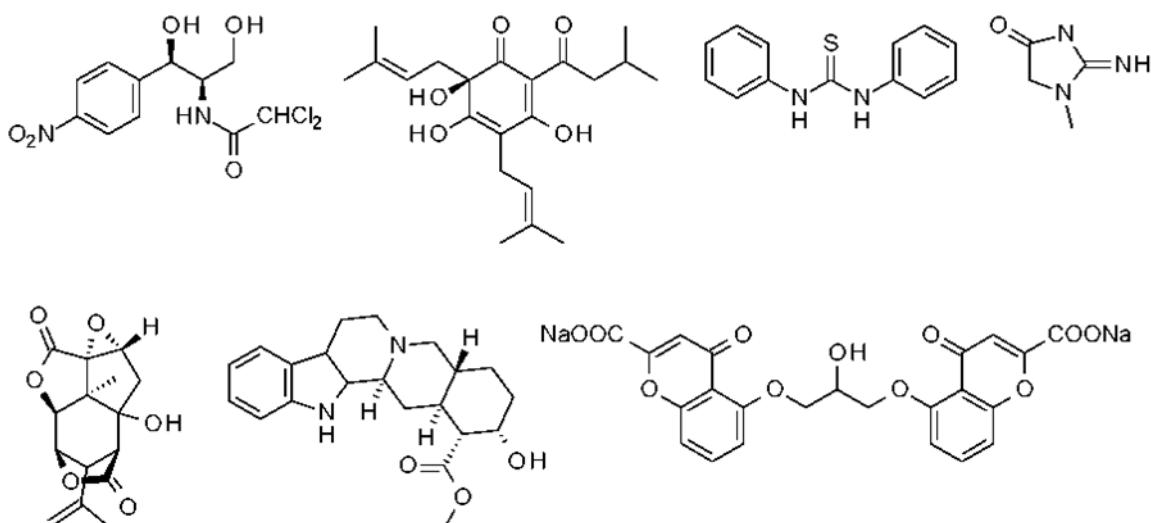
5 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 cicloalquilo C₃ - C₈,
 un sistema alicíclico,
 10 heterocicloalquilo C₂ - C₇, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,
 15 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),
 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
 20 15 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos);
 R₃ se selecciona en cada caso independientemente de:
 25 halógeno, NO₂, CN, OR₆, NR₆R₇, COOR₆, CONR₆R₇, NR₄COR₅, NR₄CONR₆R₇, NR₅SO₂A, COR₆, SO₂NR₆R₇, OOCR₄, CR₄R₅OH, R₄OH y A;
 R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de:
 30 H,
 25 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 35 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 cicloalquilo C₃ - C₈, un sistema alicíclico,
 40 heterocicloalquilo C₂ - C₇, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,
 45 40 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),
 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
 45 45 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos);
 o en donde, en algunas modalidades, R₆ y R₇ se unen para formar un heteroarilo sustituido o no sustituido o un sistema heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;
 50 A se selecciona de:
 55 O-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),
 O-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
 O-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),
 O-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),
 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 60 60 cicloalquilo C₃ - C₈,
 un sistema alicíclico,
 heterocicloalquilo C₂ - C₇, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,
 65 65 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),

5 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),

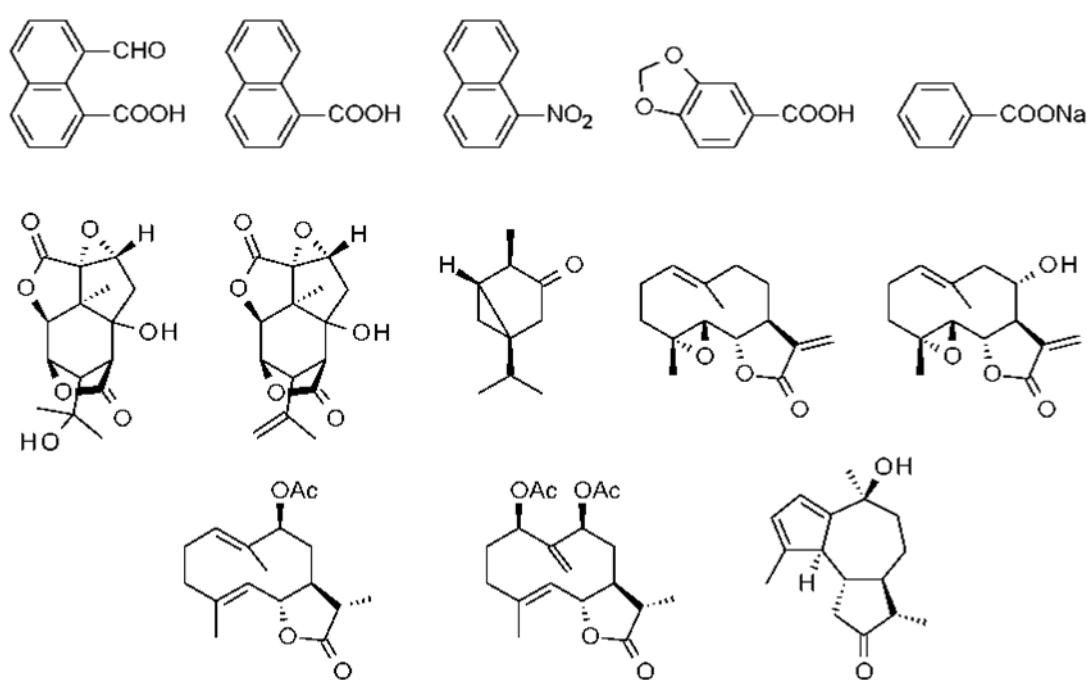
heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y alquiheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos);

10 m es un número entero de 0 a 4; y n es un número entero de 1 a 5.

15 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras:

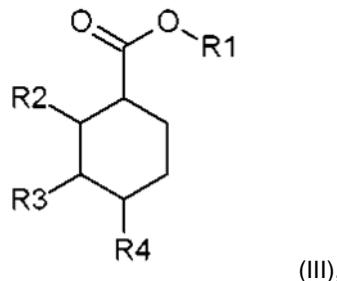


35 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de ácido 1,8-naftaldehydo, ácido 1-naftoico, 1-nitronaftaleno, picrotina, picrotoxinina, ácido piperonílico, benzoato de sodio, (-)- α -tuyona, partenólido, herbólido A, acetato de herbólido D, hidroxil-8 α -partenólido, pseudoartabsina, lo que incluye, pero no se limita a, derivados adecuados. Las fórmulas estructurales de estos compuestos se muestran más abajo,



65

En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural III:



en donde

R₁ se selecciona de:

20 H,
alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada,
cicloalquilo C₃ - C₇,
alquilcicloalquilo C₄ - C₈, y
25 M, en donde M es un catión (lo que incluye, pero no se limita a, Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ba²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺ y Al³⁺);

25 R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de:

30 H,
OH,
O-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),
O-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
O-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),
O-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),
35 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
40 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
cicloalquilo C₃ - C₇,
45 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,
50 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),
heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y
55 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos);

o R₂ y R₃ y/o R₃ y R₄ pueden unirse en algunas modalidades para formar:

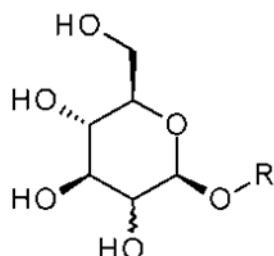
60 un anillo cíclico de 3-10 miembros (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido),
un anillo arilo de 5-6 miembros (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido),
un anillo heterocíclico de 3-10 miembros (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido) donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, o
un anillo heteroarilo de 5-6 miembros (que puede estar o no sustituido) donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N.

En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural VI:

5

10

15



(IV),

en donde R se selecciona de:

20 acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),
 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 25 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo), un sistema alicíclico,
 30 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo), cicloalquilo C₃ - C₇,
 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
 35 alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,
 40 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),
 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y
 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos).

En algunos casos, un compuesto de Fórmula IV se selecciona de las siguientes estructuras:

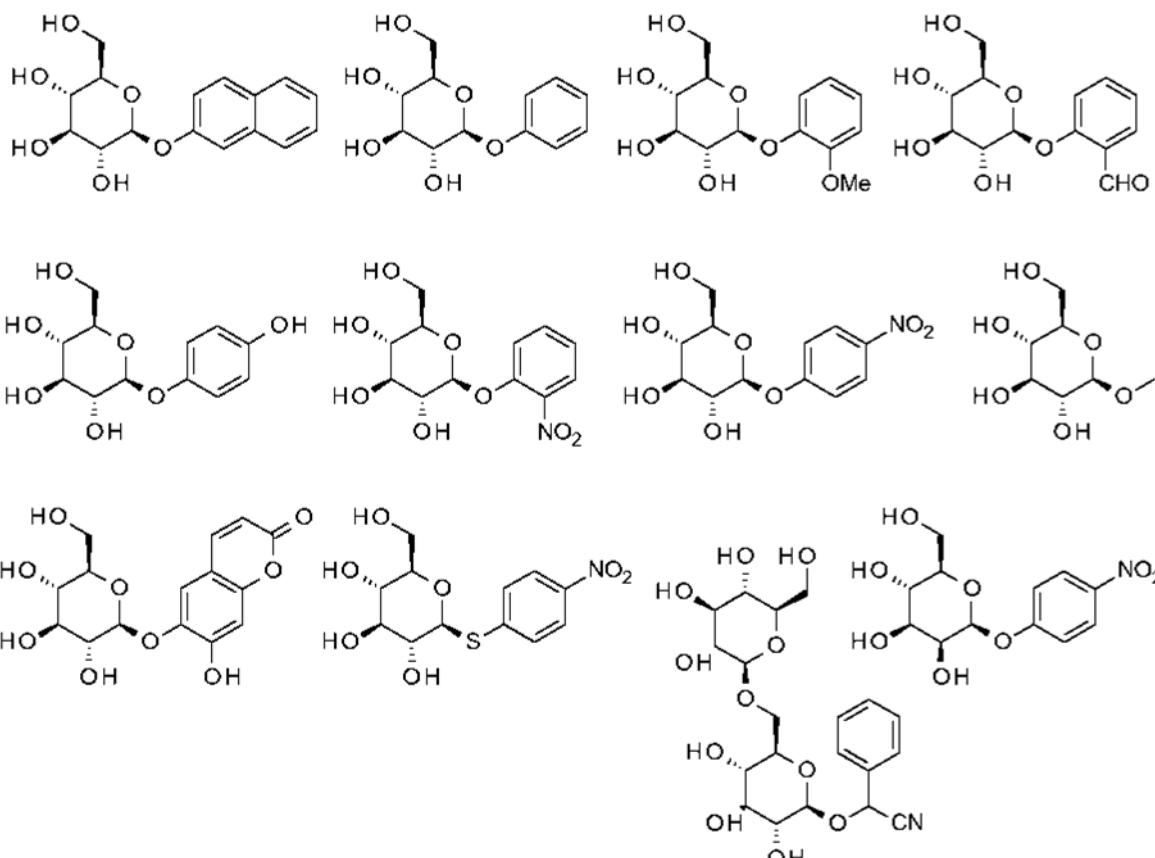
45

50

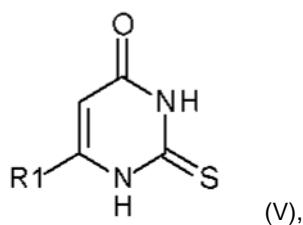
55

60

65



35 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural V:



en donde

R₁ se selecciona de:

50 H,
 OH,
 O-alkilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),
 O-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
55 O-alkilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alkilcicloalquilo C₄ - C₈),
 O-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),
 SH,
 S-alkilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),
 S-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
60 S-alkilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alkilcicloalquilo C₄ - C₈),
 S-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),
 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alkilo, SH, S-alkilo, NH₂, NH-alkilo),

5 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

10 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

15 cicloalquilo C₃ - C₇,

20 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

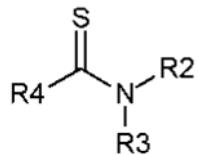
25 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,

30 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),

35 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquinaltafílo, alquinaltafílo sustituido),

40 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos).

45 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural VI:



55 (VI),

60 en donde

65 R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de:

70 H,

75 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

80 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

85 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

90 cicloalquilo C₃ - C₇,

95 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

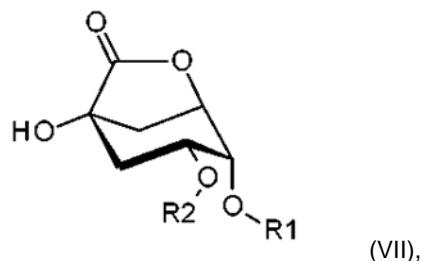
100 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,

105 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),

110 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquinaltafílo, alquinaltafílo sustituido),

115 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos).

120 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural VII:

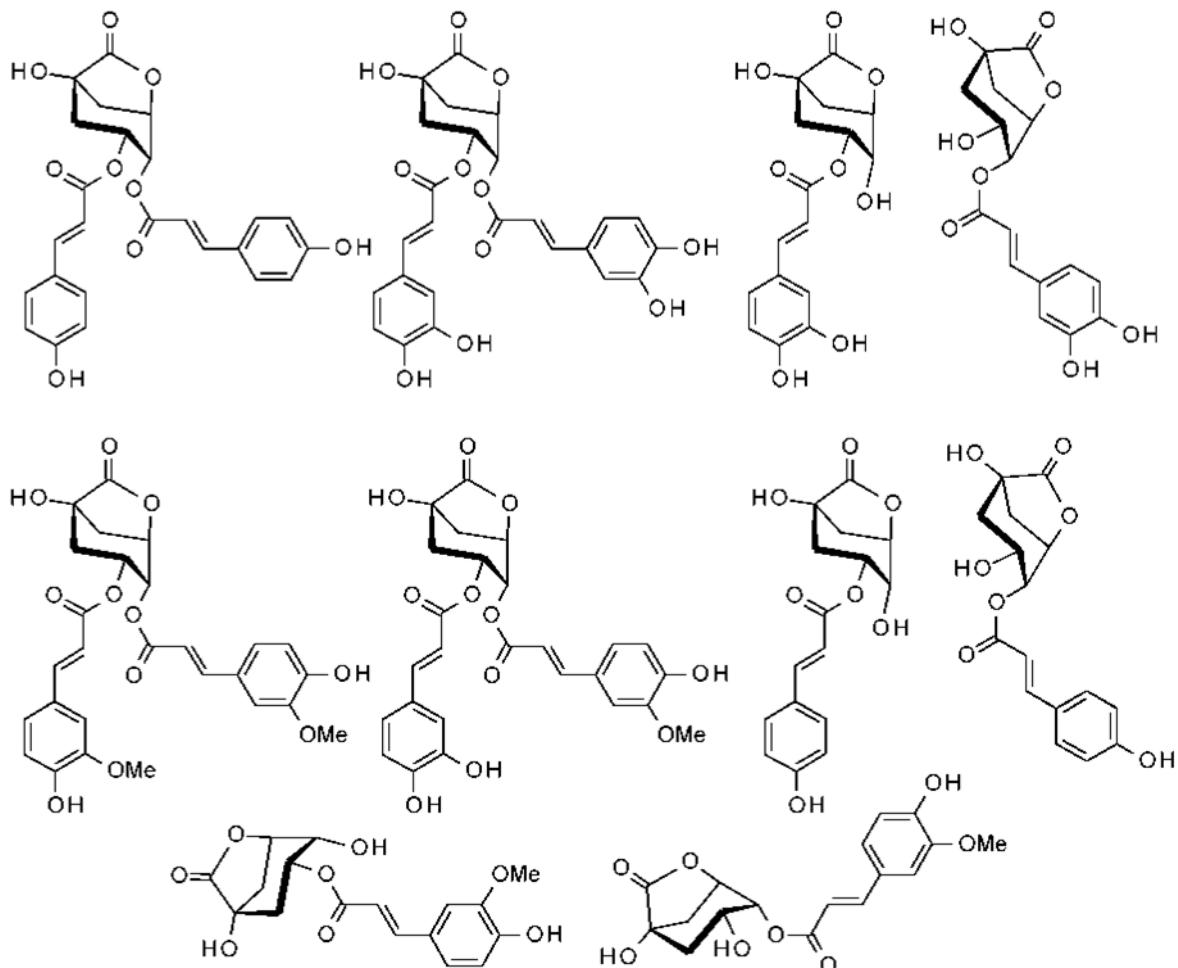


en donde

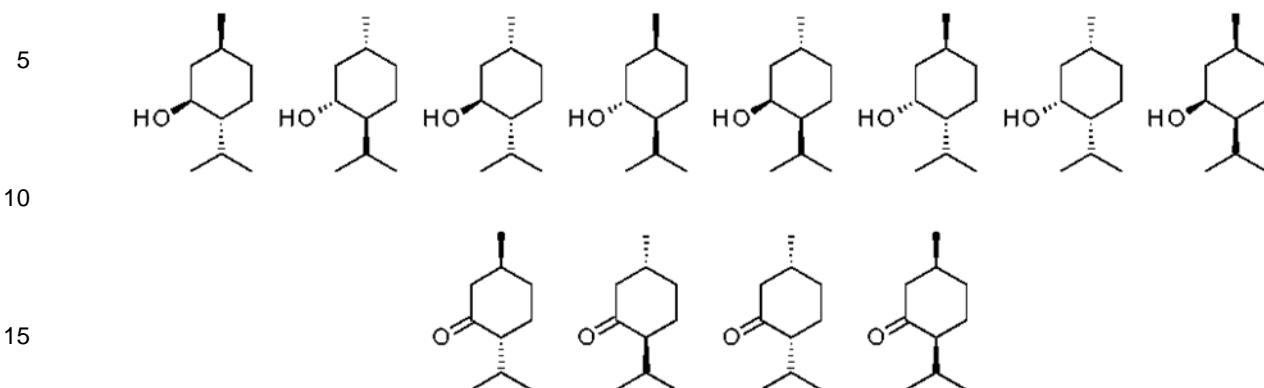
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de:

H,
 CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),
 CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
 CO-alquicicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquicicloalquilo C₄ - C₈),
 CO-ariilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinalftilo, alquinalftilo sustituido),
 CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinalftilo, alquinalftilo sustituido), y
 CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo).

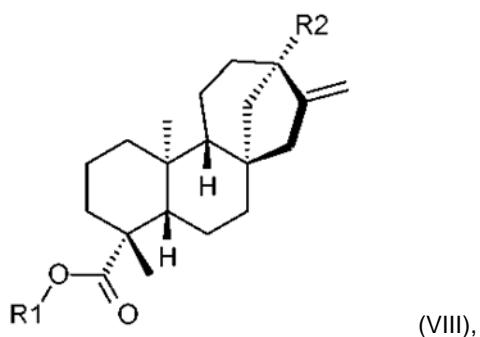
En algunos casos, un compuesto de Fórmula VII se selecciona de las siguientes estructuras:



En algunos casos, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras:



- 20 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural VIII:

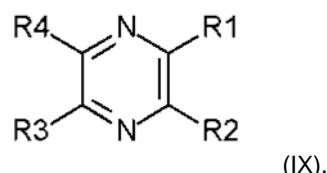


en donde

R₁ y R₂ son residuos seleccionados independientemente de:

- 40 H,
beta-Glc,
beta-Glc-beta-Glc(2->1),
beta-Glc[beta-Glc(3->1)]-beta-Glc(2->1),
beta-Glc-alfa-Ra(2->1),
45 beta-Glc[beta-Glc(3->1)]-alfa-Ra(2->1), y
beta-Glc[beta-Glc(3->1)]-alfa-Xil(2->1); y
en donde Glc es glucosa, Ra es ramnosa y Xil es xilosa.

- 50 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XI:



- 60 en donde

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de

- 65 H,
OH,
O-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),

- O-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
 O-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),
 O-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),
 5 acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ácidos carboxílicos, aldehídos, cetonas, ésteres, tioésteres),
 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de
 alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-
 alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 10 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de
 alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-
 alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de
 15 alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-
 alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 cicloalquilo C₃ - C₇,
 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
 20 alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S
 y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma
 de amida, carbamato o urea,
 25 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo
 sustituido),
 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
 30 tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y
 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
 diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos);
 35 o R₂ y R₃ o R₃ y R₄ se unen en algunas modalidades para formar:
 un anillo cíclico de 3-10 miembros (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido),
 un anillo arilo de 5-6 miembros (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido),
 un anillo heterocíclico de 3-10 miembros (que puede estar ya sea sustituido o no sustituido) donde el
 40 heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, o
 un anillo heteroarilo de 5-6 miembros (que puede estar o no sustituido) donde el heterociclo contiene uno o
 dos heteroátomos seleccionados de O, S y N.

En algunos casos, un compuesto de Fórmula IX se selecciona de las siguientes estructuras:

40

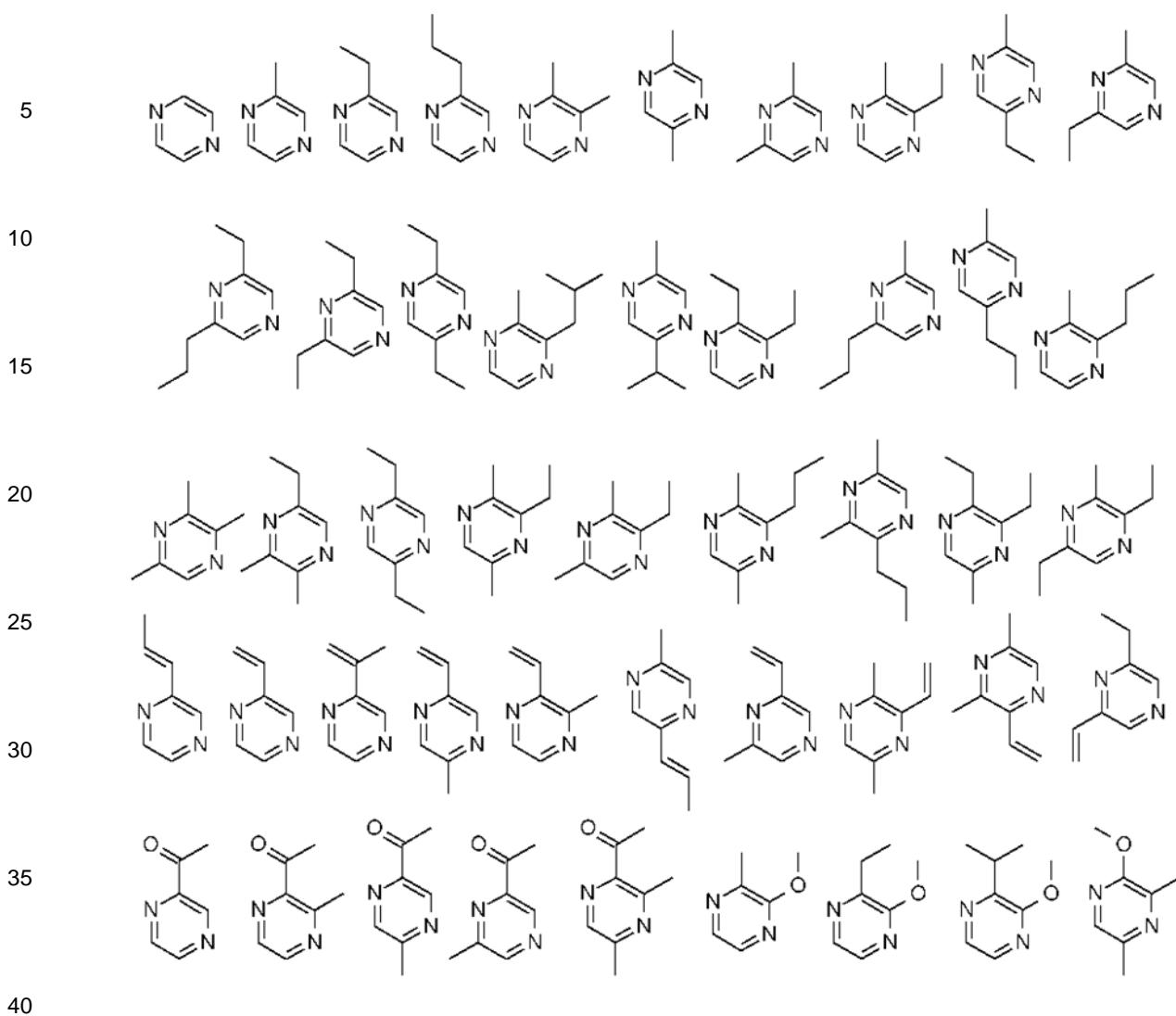
45

50

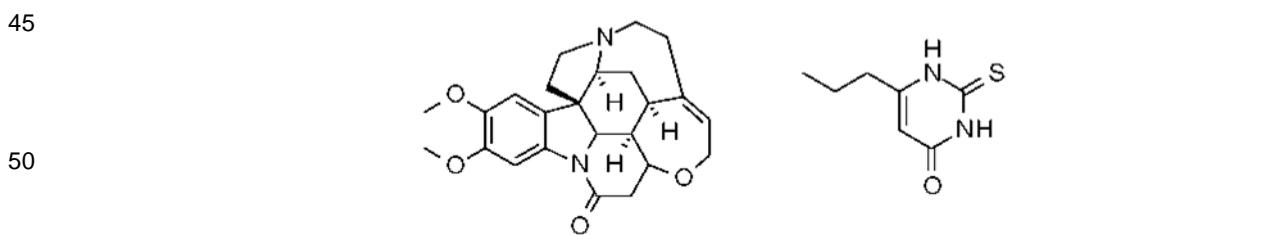
55

60

65



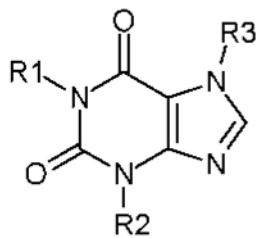
En algunos casos, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras:



55 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural X:

60

65



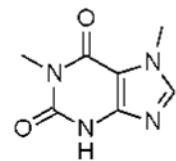
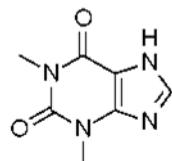
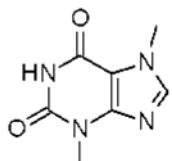
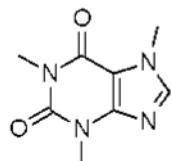
(X),

en donde

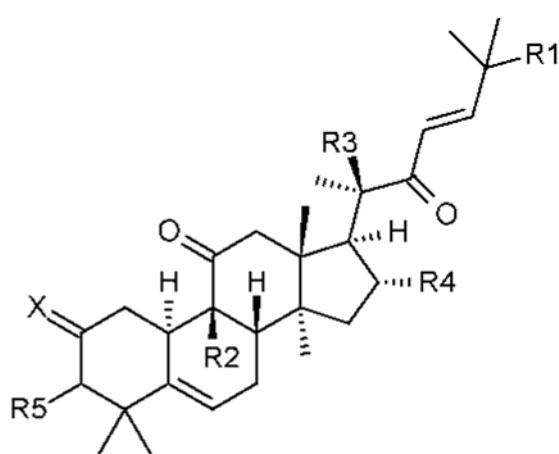
R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de:

- 15 H,
alquilo C₁ - C₆ de cadena lineal o de cadena ramificada,
cicloalquilo C₃ - C₇, y
alquilcicloalquilo C₄ - C₈.

- 20 En algunos casos, un compuesto de Fórmula X se selecciona de las siguientes estructuras:



- 30 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XI:



(XI),

en donde

- 55 R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de:

H,

OH,

O-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),O-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),O-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),

O-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),

alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

5 alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

10 alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

15 cicloalquilo C₃ - C₇,

20 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

25 alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,

30 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),

35 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),

40 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos); y

45 X se selecciona de:

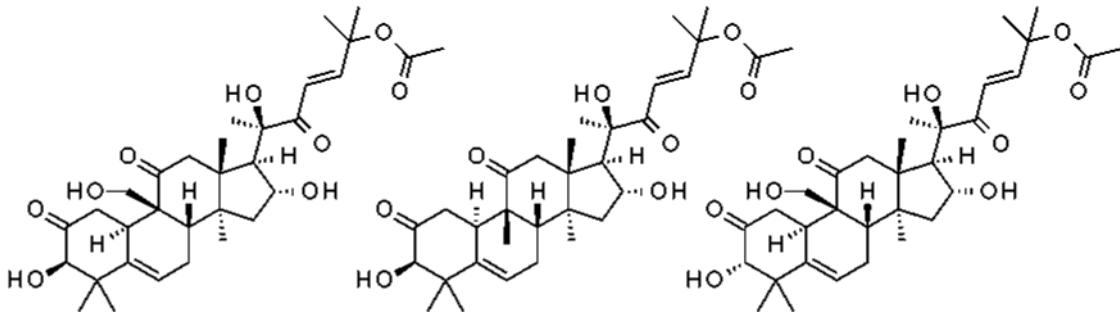
50 O,

55 S,

60 NH y

65 NR, donde R es alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo).

70 En algunos casos, un compuesto de Fórmula XI se selecciona de las siguientes estructuras:



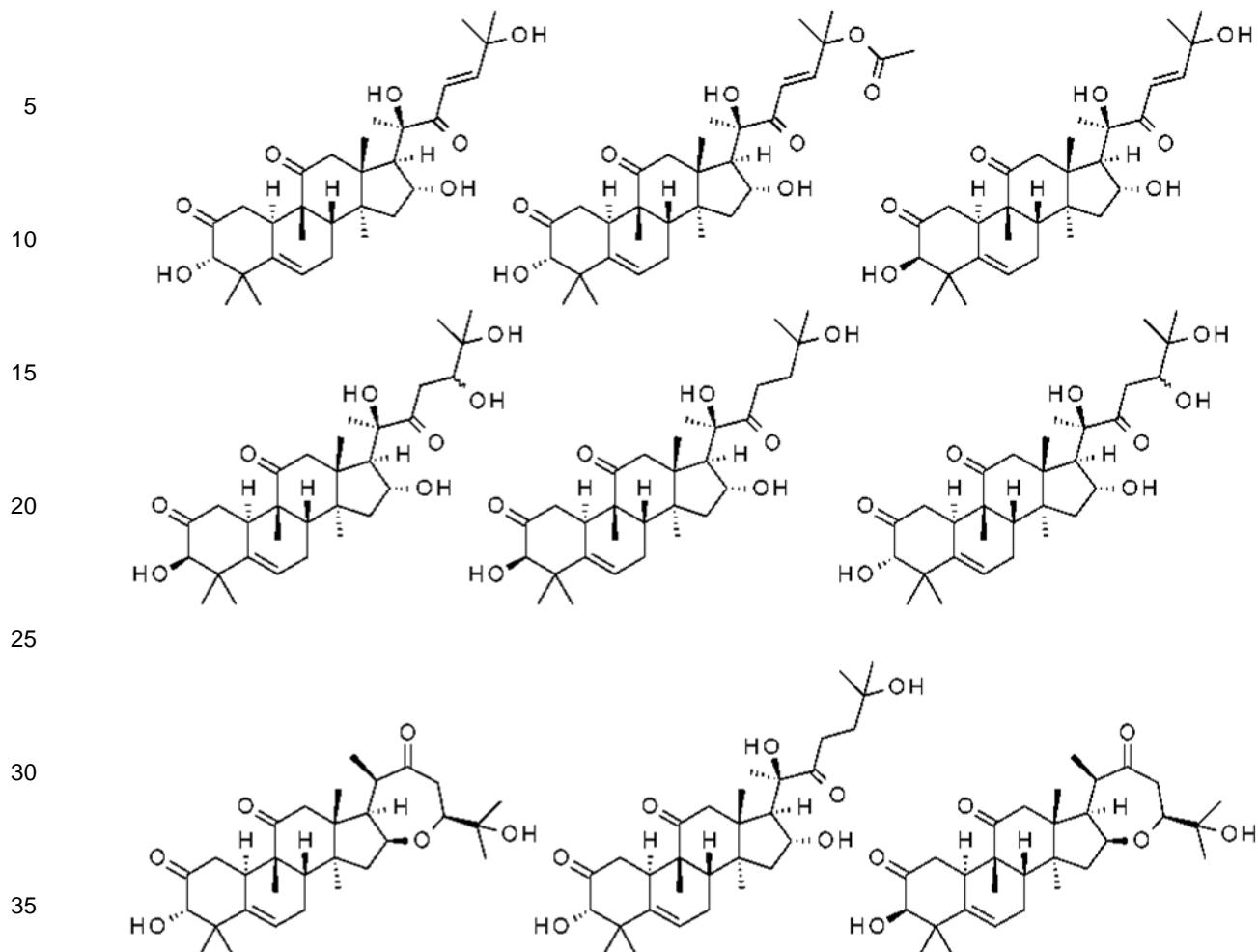
75

80

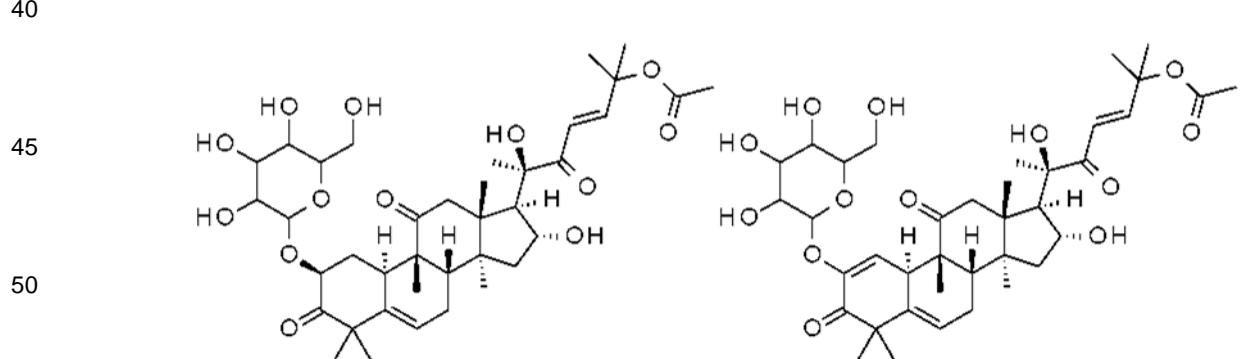
85

90

95



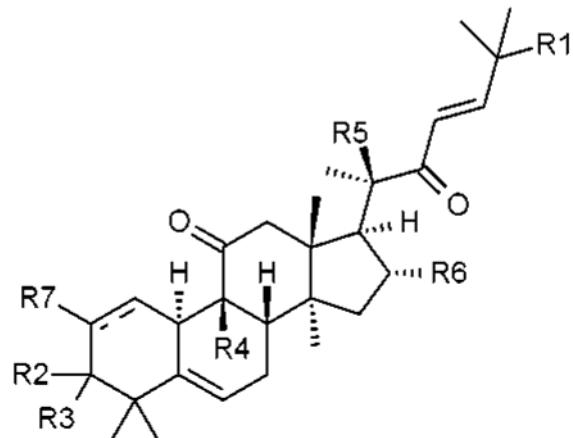
En algunos casos, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras:



55 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XII:

60

65



en donde

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de:

H,

OH,

O-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₈ de cadena lineal o de cadena ramificada),

O-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),

O-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),

O-acilo (lo que incluye, pero no se limita a, ésteres, tioésteres),

alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

cicloalquilo C₃ - C₇,

heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N y en el caso de la presencia de NH en el anillo heterocíclico, el átomo de nitrógeno puede estar en forma de amida, carbamato o urea,

arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),

alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquinalaftilo, alquinalaftilo sustituido),

heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos);

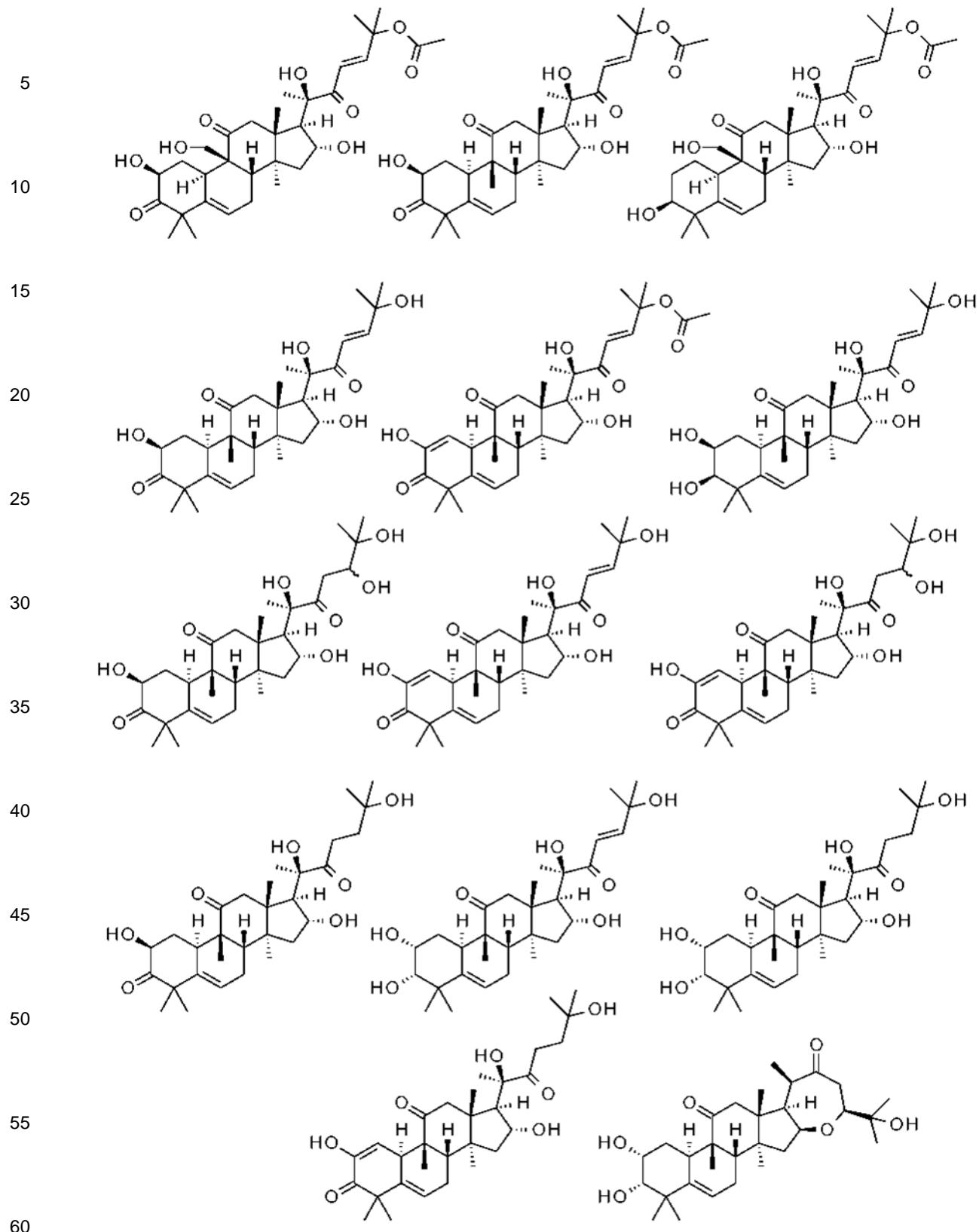
con la condición de que

cuando uno de R₁ y R₂ está sustituido, el otro de R₁ y R₂ debe ser hidrógeno, o

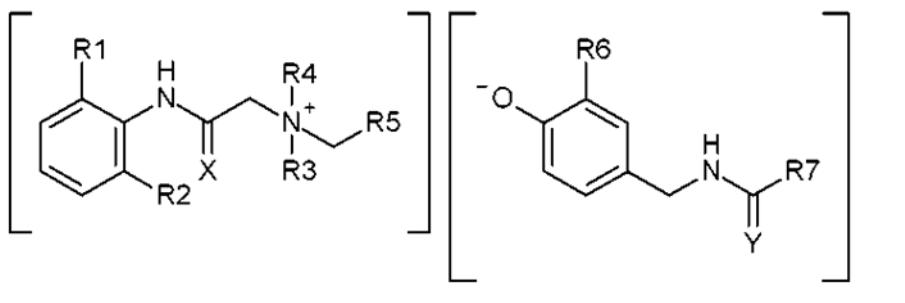
R₁ y R₂ se combinan para representar un grupo carbonilo (C=O), un grupo tiocarbonilo (C=S), un grupo imino (C=NH) o un grupo imino (C=NR) sustituido;

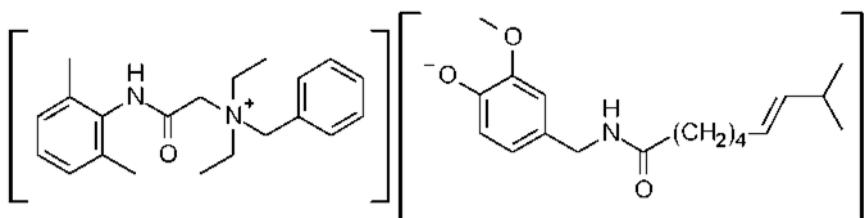
y en donde el enlace adyacente a R₇ puede ser uno cualquiera de un enlace CC simple o un enlace CC doble.

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XII se selecciona de las siguientes estructuras:

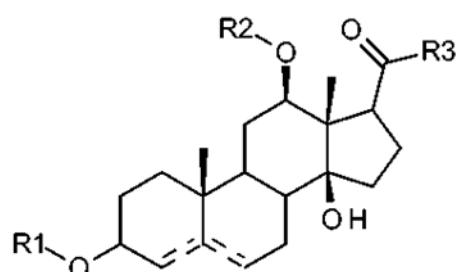


En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XIII:





En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XIV:



en donde

R₁ se selecciona de:

30 H,
 uno o más residuos de 6-desoxicarbohidrato,
 uno o más residuos de 2,6-didesoxicarbohidrato,
 uno o más residuos de glucosa, y
 combinaciones de residuos de 6-desoxicarbohidrato y/o residuos de 2,6-didesoxicarbohidrato y/o residuos de
35 glucosa;

R₂ se selecciona de:

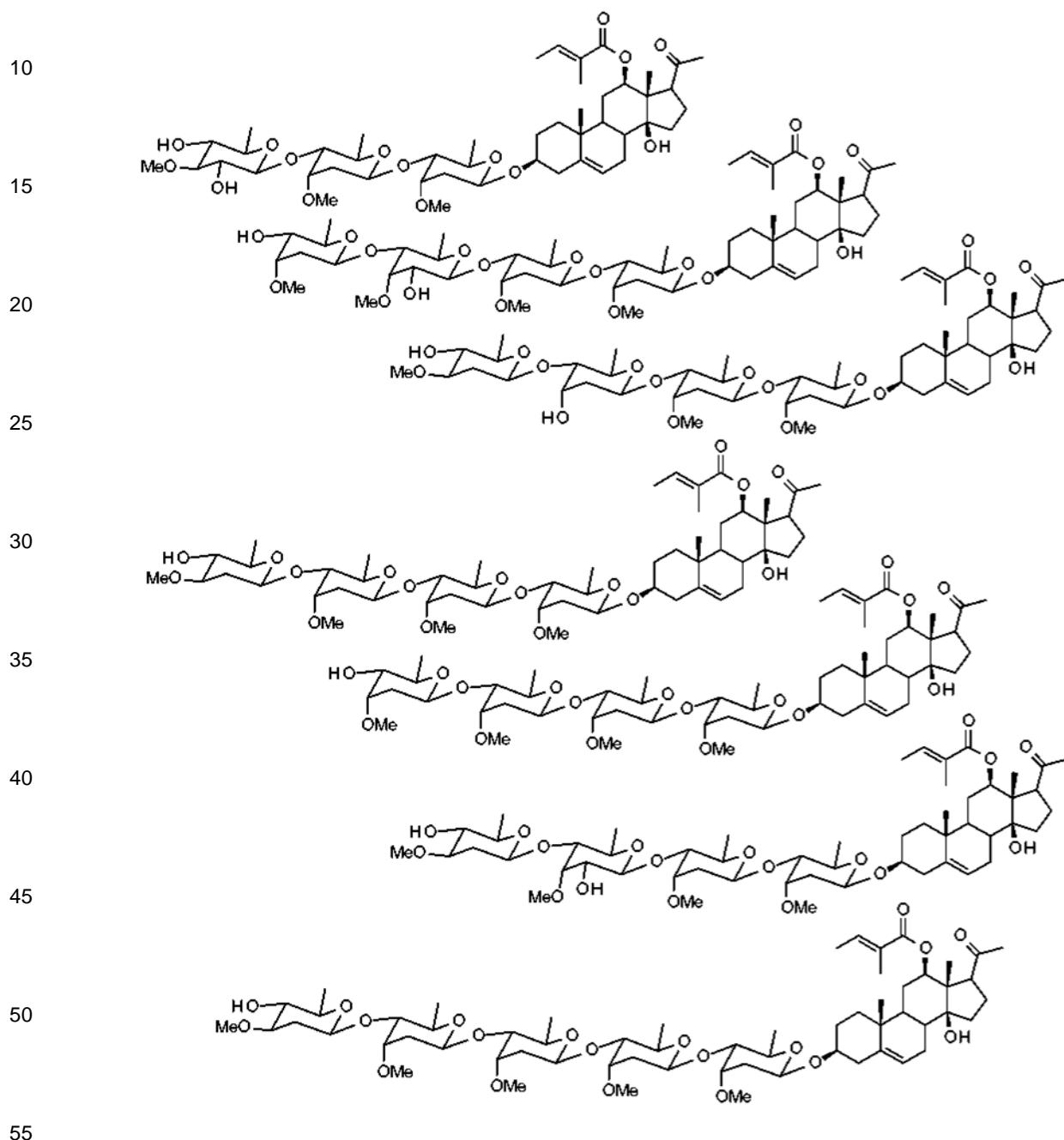
40 H,
 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de
 alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-
 alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 cicloalquilo C₃ - C₇,
 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
45 alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
 alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S
 y N
 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinalftilo, alquinalftilo
50 sustituido),
 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
 tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo,
55 diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
 tigloilo,
 aroilo (incluye benzoilo sustituido y no sustituido), y
 alcoilo (incluye cualquier éster orgánico); y

R₃ se selecciona de:

60 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de
 alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-
 alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 cicloalquilo C₃ - C₇,
 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
65 alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

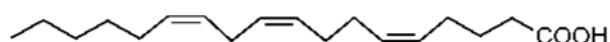
alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterocírculo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N), y en donde las líneas de puntos indican la presencia opcional de ya sea un enlace doble C₄ - C₅ o un enlace doble C₅ - C₆ (es decir, nomenclatura de anillo esteroideal estándar).

5 En algunos casos, un compuesto de Fórmula XIV se selecciona de las siguientes estructuras:



En algunos casos, un ligando del receptor del sabor amargo es un ácido pinolénico. En ciertos casos, el ácido pinolénico tiene la siguiente estructura:

60



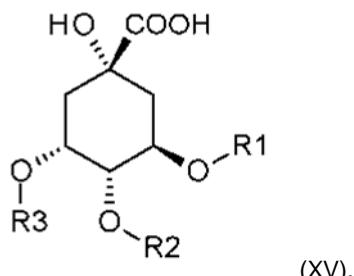
65

En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XV:

5

10

15



20

en donde
 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de:

H,

CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C_1 - C_8 de cadena lineal o de cadena ramificada),
 CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C_3 - C_7),

CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C_4 - C_8),

CO-ariilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido), CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido), y

CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo).

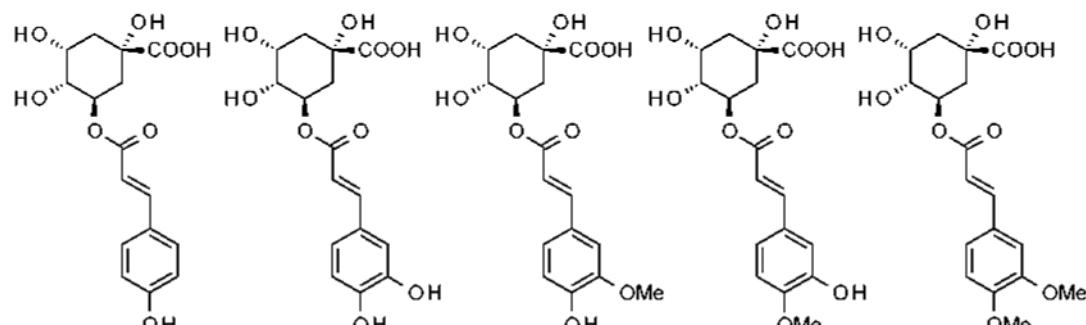
30

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XV se selecciona de las siguientes estructuras:

35

40

45

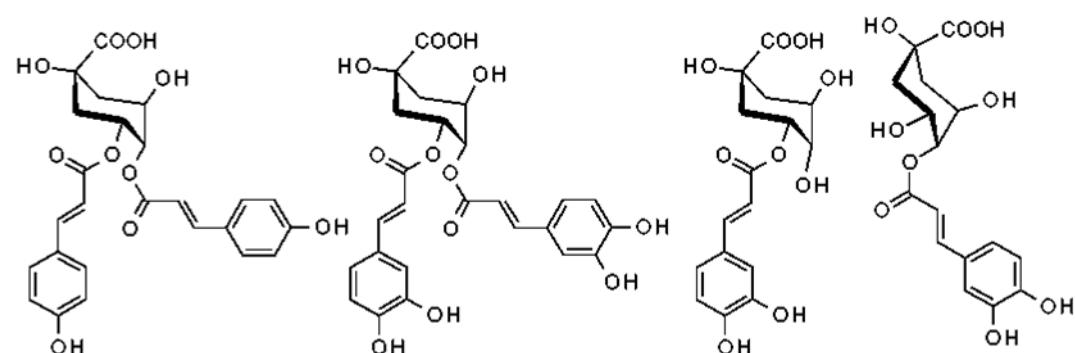


50

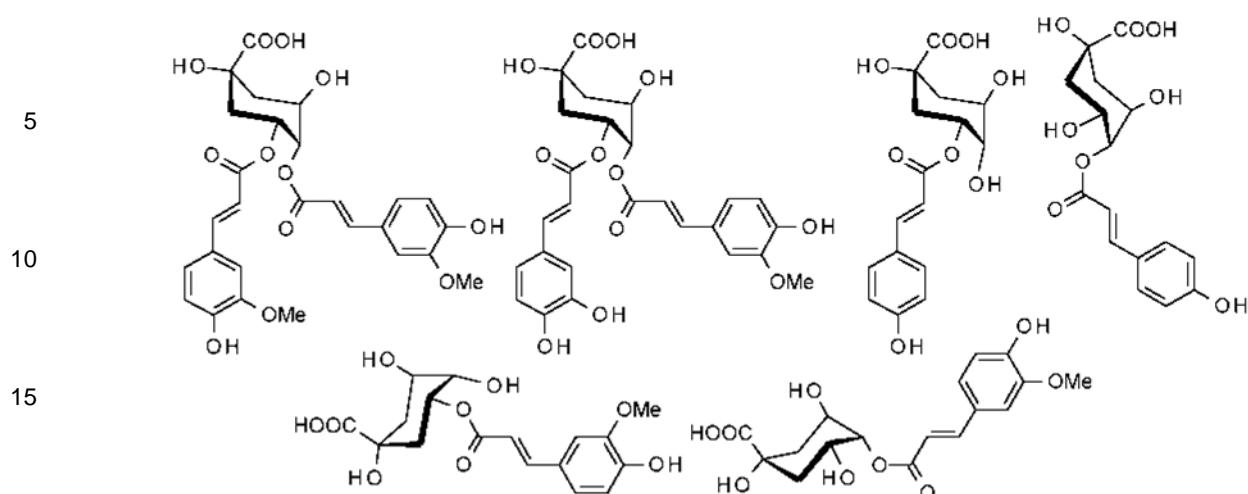
55

60

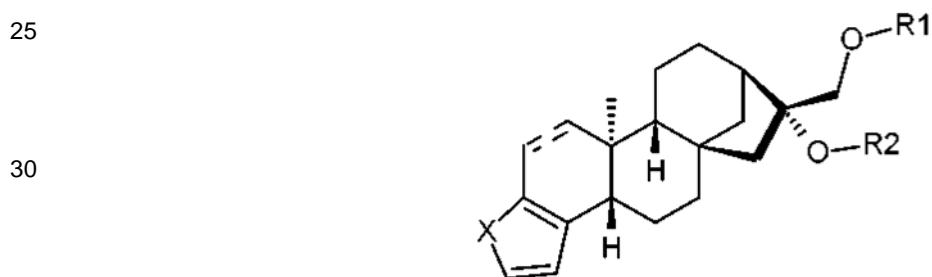
En otros casos, un compuesto de Fórmula XV se selecciona de las siguientes estructuras:



65



En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XVI:



(XVI),

en donde

X se selecciona de:

40 O,

S,

NH y

45 NR donde R es alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀ o CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada); y

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

50 H,

alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

cicloalquilo C₃ - C₇,

55 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,

60 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),

alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquilnaftilo sustituido),

heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo,

tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),

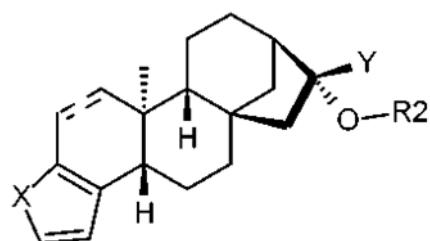
alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),

65 CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₂₂ de cadena lineal o de cadena ramificada),

5 CO-alquenilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilo C₁ - C₂₂ de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene entre 1 y 5 enlaces dobles),
 CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
 CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),
 CO-ariilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),
 10 CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido), y
 CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo);

y en donde el enlace adyacente al anillo heterocíclico puede ser un enlace simple o doble.

15 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XVII:



en donde

30 X se selecciona de:

O,
 S,
 NH y

35 NR donde R es alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀ o CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada);

40 Y se selecciona de:

CHO,
 COOH y

45 COOZ, donde Z es alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada, cicloalquilo C₃ - C₇, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀ o CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ a C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada); y

46 R₂ se selecciona de:

50 H,
 alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
 cicloalquilo C₃ - C₇,

55 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, alquiheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,

60 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido), alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),

65 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), alquiheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),

CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₂₂ de cadena lineal o de cadena ramificada),

50 CO-alquenilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilo C₁ - C₂₂ de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene entre 1 y 5 enlaces dobles),

51 CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),

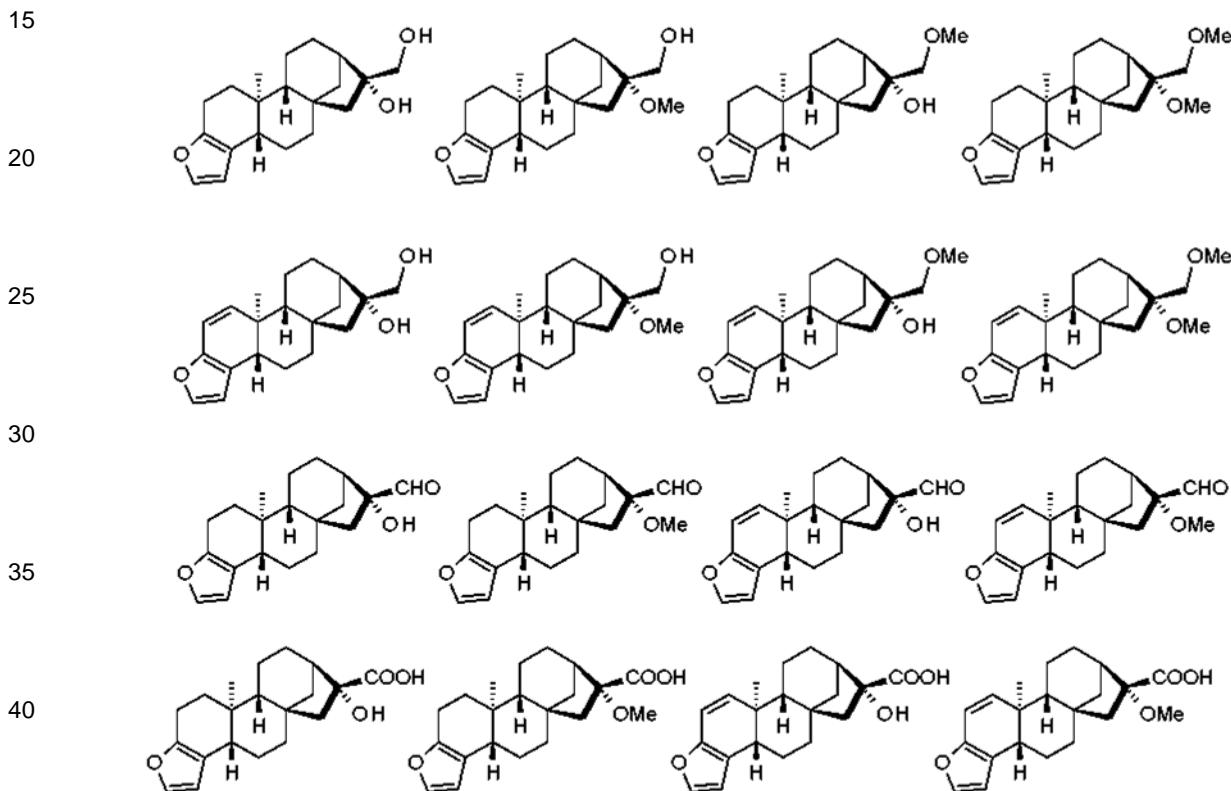
52 CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),

53 CO-arilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),

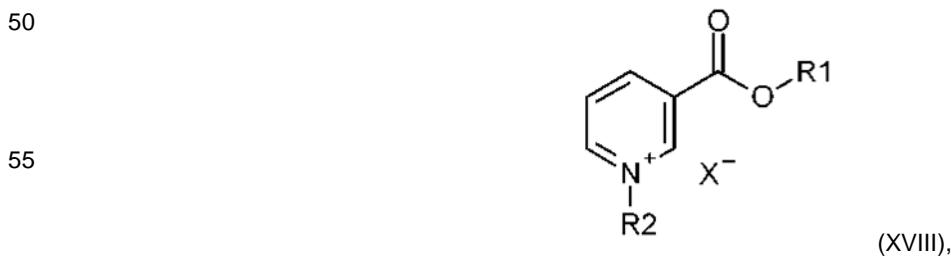
54 CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido), y

55 CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo); y en donde el enlace adyacente al anillo heterocíclico puede ser un enlace simple o doble.

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XVI o XVII se selecciona de las siguientes estructuras:



45 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XVIII:



(XVIII),

60 en donde

X se selecciona de cualquier especie orgánica o inorgánica adecuada capaz de ser un anión, lo que incluye, pero no se limita a:

65 F,
Cl,

Br,
Acetato y
Sulfato;

5 O

X es un zwitterión interno cuando R₁ es H;

10 R₁ se selecciona de:

10 H,

alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

15 cicloalquilo C₃ - C₇,

heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,

20 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),

alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquilnaftilo, alquinaftilo sustituido),

heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), y

25 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos); y

R₂ se selecciona de:

30 alquilo C₁ - C₂₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

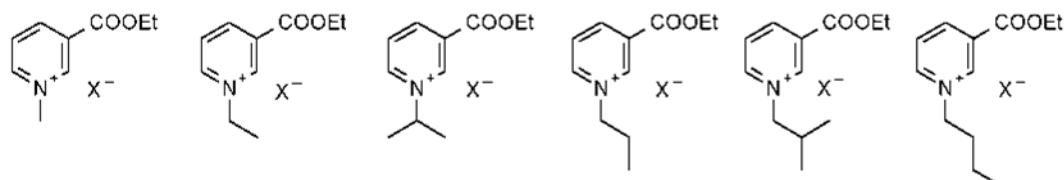
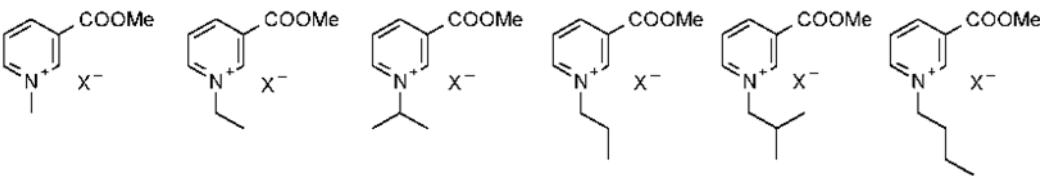
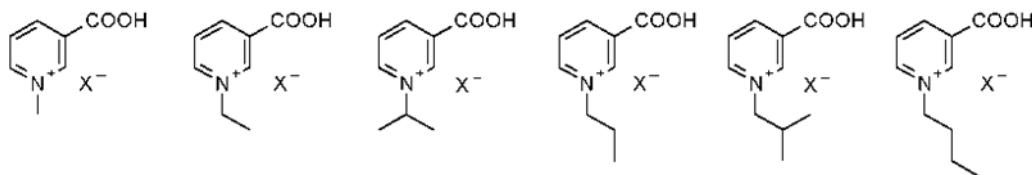
cicloalquilo C₃ - C₇,

heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,

35 alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀, y

alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N.

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XVIII se selecciona de las siguientes estructuras:



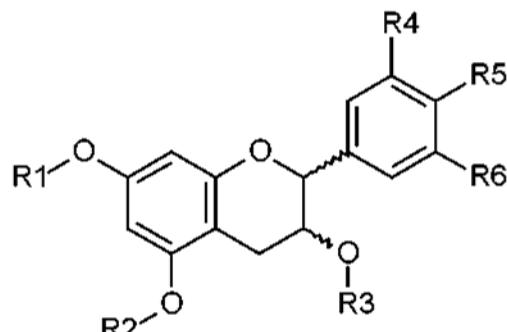
65 65 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XIX:

5

10

15

en donde



(XIX),

20

 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan cada uno independientemente de:

25

H,
 alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH_2 , NH-alquilo),
 cicloalquilo $C_3 - C_7$,
 heterocicloalquilo $C_2 - C_6$, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo $C_4 - C_{10}$,
 alquilheterocicloalquilo $C_3 - C_9$, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),
 heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
 alquiheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
 CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C_1 a C_{10} de cadena lineal o de cadena ramificada), CO-alquenilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilo C_1 a C_{10} de cadena lineal o de cadena ramificada), CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C_3 a C_7),
 CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C_4 a C_8),
 CO-arilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),
 CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),
 CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo); y

45

 R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan cada uno independientemente de:

50

55

60

65

H,
 OH, O-alquilo ($C_1 - C_{10}$) de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH_2 , NH-alquilo),
 O-cicloalquilo ($C_3 - C_7$),
 O-heterocicloalquilo ($C_2 - C_6$), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
 O-alquilcicloalquilo ($C_4 - C_{10}$),
 O-alquiheterocicloalquilo ($C_3 - C_9$), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
 O-CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada),
 O-CO-alquenilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada),
 O-CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo $C_3 - C_7$),
 O-CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo $C_4 - C_8$),
 O-CO-arilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),

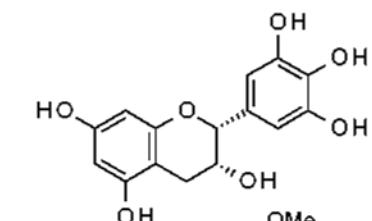
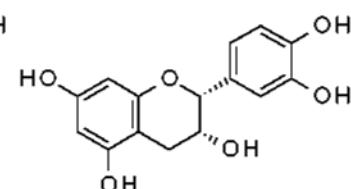
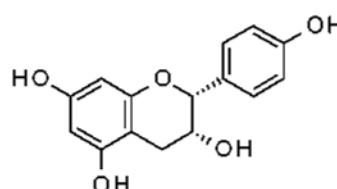
O-CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido), y

O-CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo).

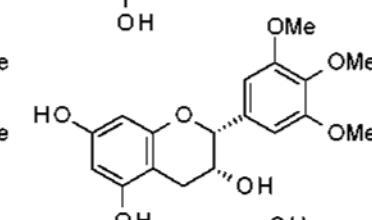
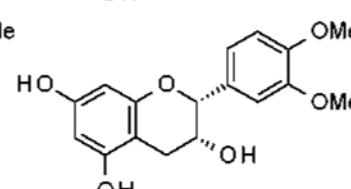
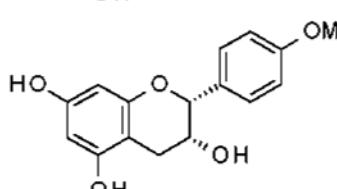
5

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XIX se selecciona de las siguientes estructuras:

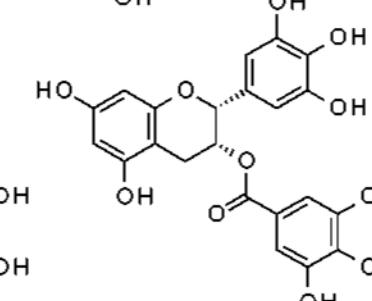
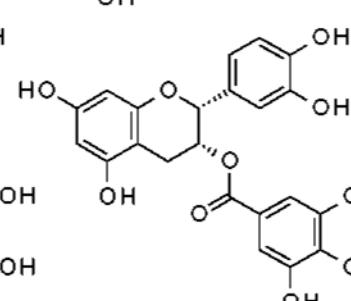
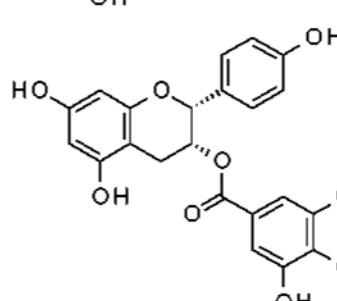
10



15

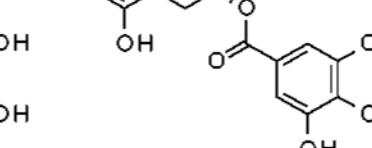
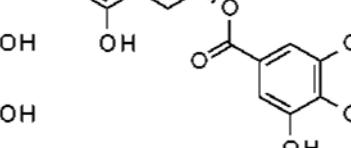
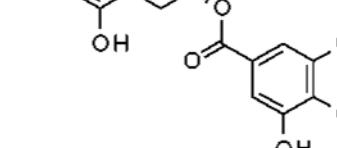


20



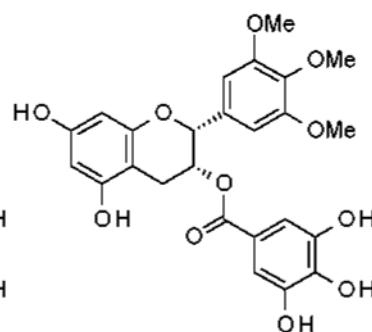
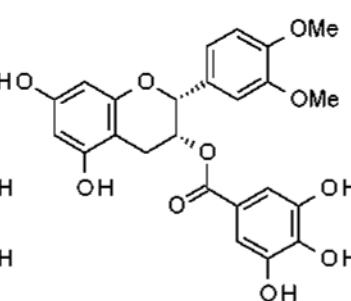
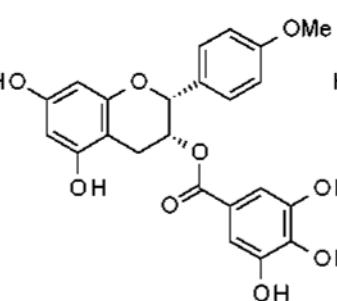
25

30



35

40



45

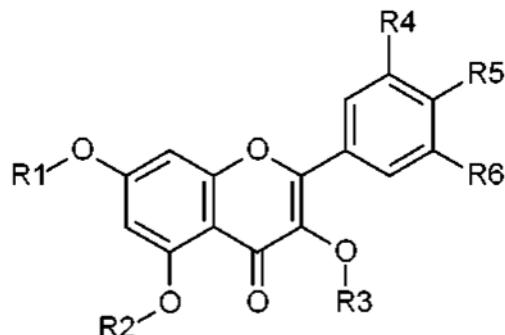
50

En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XX:

55

60

65



en donde

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan cada uno independientemente de:

H,

20 alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

cicloalquilo C₃ - C₇,

25 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,

alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,

ariilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),

30 alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),

heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos), alquiheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),

35 CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada),

CO-alquenilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada),

CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),

CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),

40 CO-arilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),

CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido), y

45 CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo); y

R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno independientemente de:

H,

OH,

50 O-alquilo (C₁ - C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),

O-cicloalquilo (C₃ - C₇),

55 O-heterocicloalquilo (C₂ - C₆), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,

O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₁₀),

56 O-alquiheterocicloalquilo (C₃ - C₉), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,

O-CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada),

60 O-CO-alquenilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada),

O-CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),

O-CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),

65 O-CO-arilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquifenilo, alquifenilo sustituido, alquinnaftilo, alquinnaftilo sustituido),

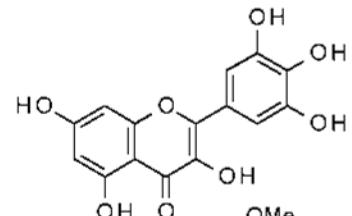
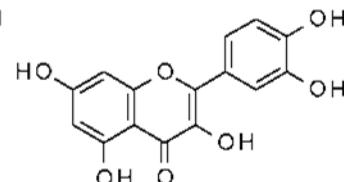
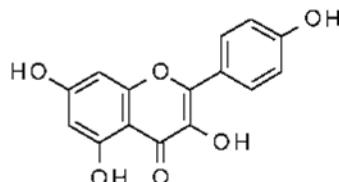
O-CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquifenilo sustituido, alquinalftilo, alquinalftilo sustituido), y

O-CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo).

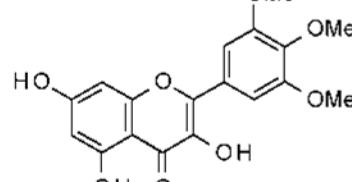
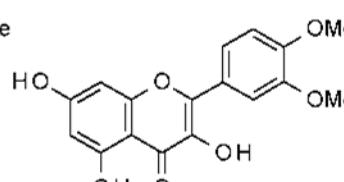
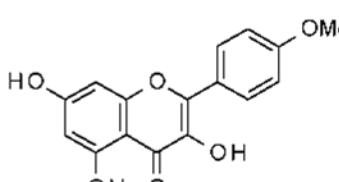
5

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XX se selecciona de las siguientes estructuras:

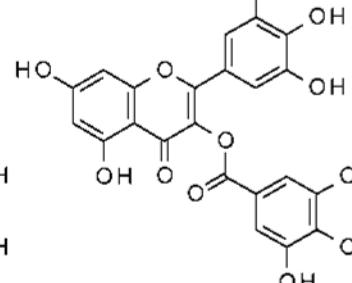
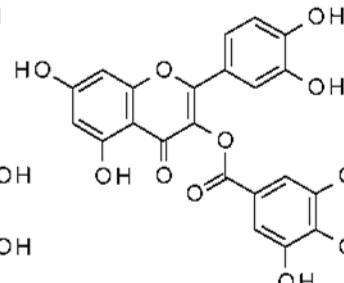
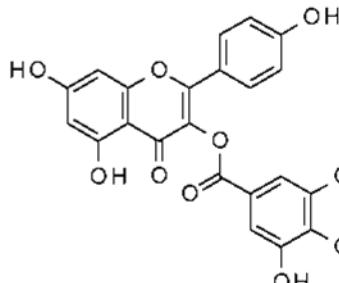
10



15



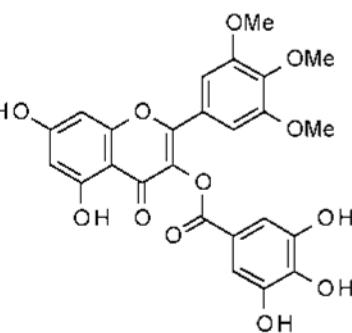
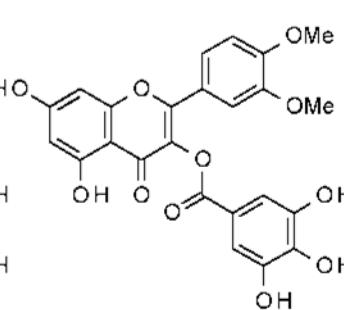
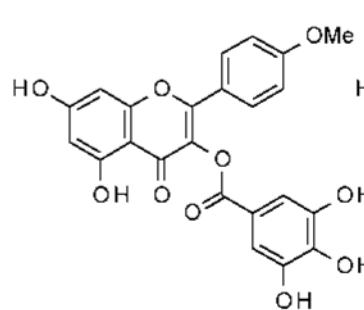
20



25

30

35



40

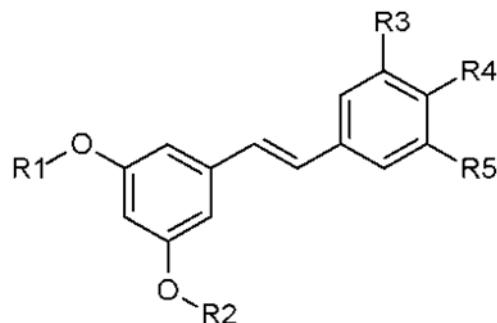
45

50 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XXI:

55

60

65



(XXI),

en donde

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

- 5 H,
alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
cicloalquilo C₃ - C₇,
- 10 heterocicloalquilo C₂ - C₆, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N, alquilcicloalquilo C₄ - C₁₀,
alquilheterocicloalquilo C₃ - C₉, donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
- 15 arilo (lo que incluye, pero no se limita a, fenilo, fenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido),
alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),
heteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
20 alquilheteroarilo (lo que incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, todos los cuales pueden estar ya sea no sustituidos o sustituidos),
CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada),
CO-alquenilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada),
CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
25 CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),
CO-arilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),
CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido), y
30 CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo);

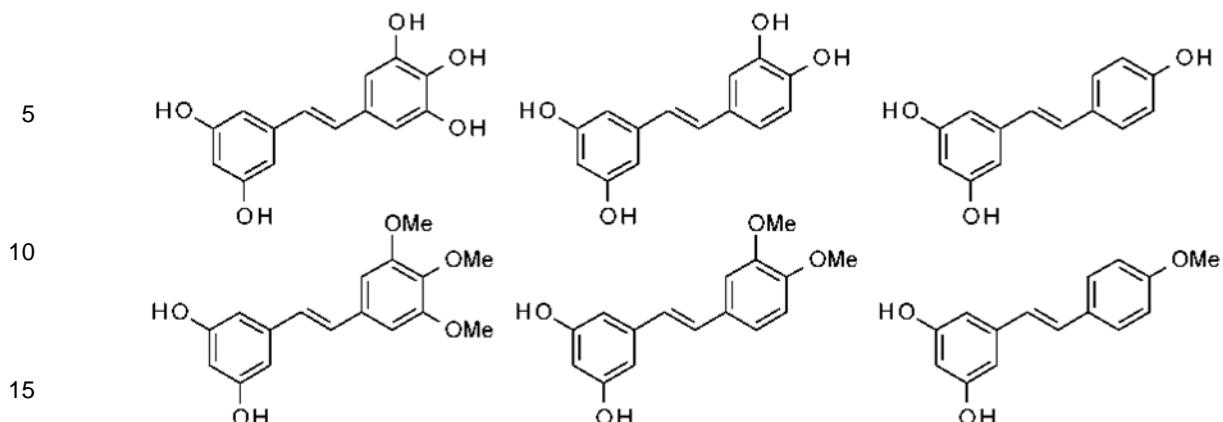
R₃, R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente de:

- 35 H,
OH,
O-alquilo (C₁ a C₁₀) de cadena lineal o de cadena ramificada (lo que incluye, pero no se limita a, cadenas de alquilo heterosustituido con oxígeno, silicio, azufre y cadenas de alquilo sustituido con OH, O-alquilo, SH, S-alquilo, NH₂, NH-alquilo),
O-cicloalquilo (C₃ - C₇),
40 O-heterocicloalquilo (C₂ - C₆), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
O-alquilcicloalquilo (C₄ - C₁₀),
O-alquilheterocicloalquilo (C₃ - C₉), donde el heterociclo contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S y N,
45 O-CO-alquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada),
O-CO-alquenilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada),
O-CO-cicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, cicloalquilo C₃ - C₇),
50 O-CO-alquilcicloalquilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilcicloalquilo C₄ - C₈),
O-CO-arilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido),
O-CO-alquilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquilfenilo, alquilfenilo sustituido, alquilnaftilo, alquilnaftilo sustituido), y
55 O-CO-alquenilarilo (lo que incluye, pero no se limita a, alquenilfenilo, alquenilfenilo sustituido, alquenilnaftilo, alquenilnaftilo sustituido, cinamoilo, cumaroilo, cafeoilo, ferruloilo).

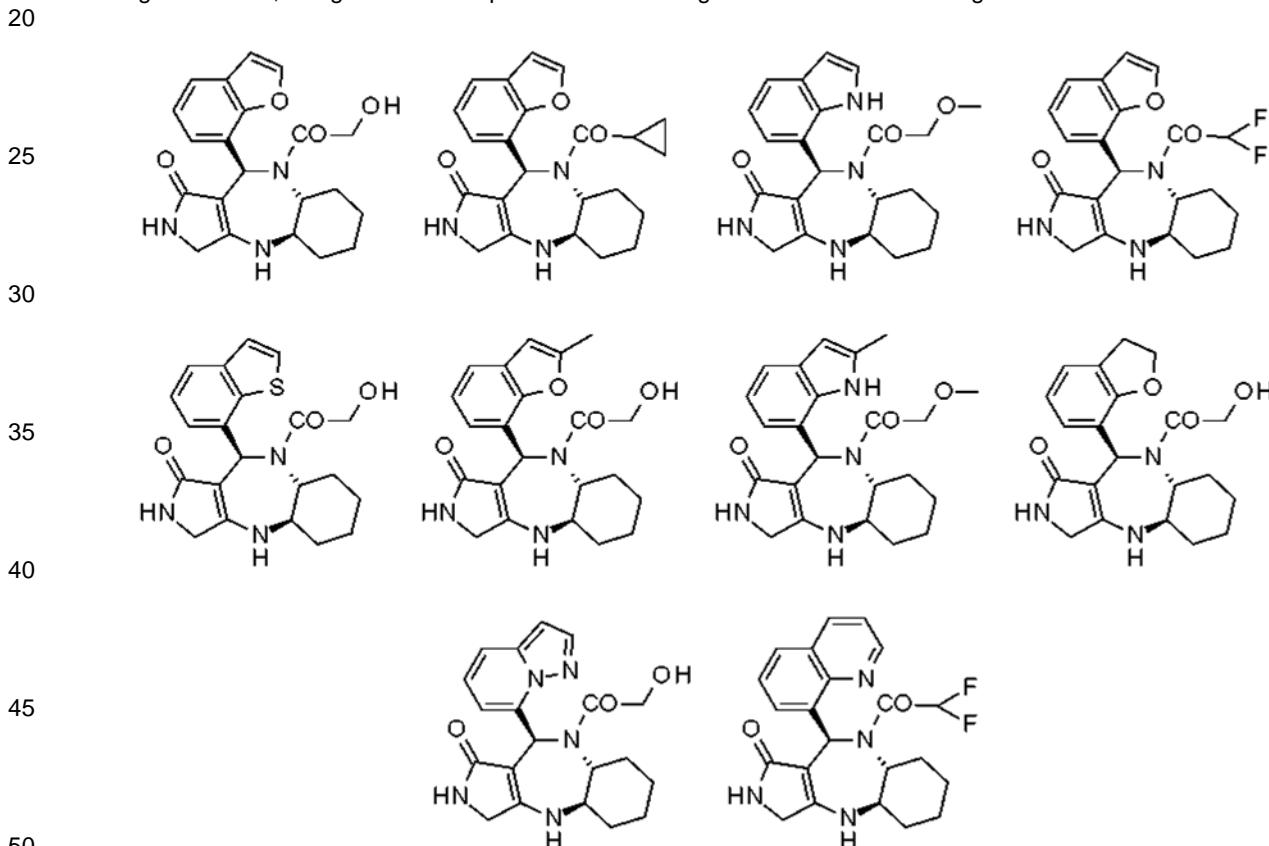
En algunos casos, un compuesto de Fórmula XXI se selecciona de las siguientes estructuras:

60

65



En algunos casos, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras:



En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto vegetal seleccionado del grupo que consiste en genciana (*Gentiana lutea*), raíz amarga (*Lewisia rediviva*), flores de azafrán (*Crocus sativus*), hojas de sen (*Cassia Senna*), maná (*Fraxinus ornus*), mirra (*Commiphora molmol*), raíz de angélica (*Angelica archangelica*), 55 raíz de saúco enano (*Sambucus ebulus*), alcanfor (*Cinnamomum camphora*), gentium japonés (*Gentiana scabra*), raíz de ruibarbo chino (*Rheum palmatum*), raíz de pimpinella-saxifraga (*Theriac veneziam*), raíz de cedoaria (*Curcuma zedoaria*), raíz de cardo Carline (*Carlina acaulis*) y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el extracto vegetal es un extracto de raíz.

60 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una mezcla de fruta de hinojo, ruibarbo, regaliz, phellodendron, cedoaria, madera amarga japonesa, manzanilla, geranio, zanahoria, cáscara de naranja seca, raíz de scutellaria, corteza de magnolia, borei, rizoma de cyperus, platicodon, corteza de lila de la China y cnidio.

65 En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una mezcla de canela (*Cinnamomum verum*) y melón amargo (*Momordica charantia*). En algunos casos, la mezcla comprende además maltitol, manteca de cacao,

cacao en polvo, grasa de leche, licor de chocolate, lecitina de soja, extracto de vainilla, carbonato de calcio y/o ácido graso omega-3.

En otras modalidades más, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en 5 tiamina (lo que incluye, pero no se limita a, mononitrato de tiamina como la fuente de tiamina), cromo (lo que incluye, pero no se limita a, picolinato de cromo como la fuente de cromo), vanadio (lo que incluye, pero no se limita a, sulfato de vanadilo como la fuente de vanadio), ácido alfa lipoico, L-carnosina, extracto de corteza de canela (lo que incluye concentrados de polímeros de metilhidroxichalcona), extracto de hoja de plátano (lo que incluye concentrados de ácido corosólico), ácido boswélico, extracto de hoja de fruta milagrosa (*Gymnema sylvestre*), 10 extracto de melón amargo (*Momordica charantia*) y combinaciones de los mismos.

En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en extracto de 15 *Jiaogulan* (*Gynostemma pentaphyllum*), extracto de té verde (*Camellia sinensis*), extracto de espino chino (*Crataegus pinnatifida*), extracto de melón amargo (*Momordica charantia*), extracto de morera (especie *Morus*) y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un fármaco o ingrediente farmacéutico activo 20 que tiene cualidades de sabor amargo. Ejemplos de fármaco o ingrediente farmacéutico activo que tiene cualidades de sabor amargo incluyen, pero no se limitan a, dextromorfano, clorhexidina, guaifenesina, pseudoefedrina, cafeína, peróxido, atorvastatina, aspirina, acetaminofeno, difenhidramina, doxilamina, citrato de sildenafil, loperamida y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en 25 acteosido, adhumulona, adlupulona, aesculetina, aesculina, L-alanina, L-alanil-L-alanil-L-alanina, L-alanil-L-isoleucil-L-Alanina, L-valil-L-valil-amarogentina, amaropanina, amaroswerina, amigdalina, angustifolina, antiacetilhumulona, antiisohumulona, arginina, L-arginil leucina, arginil leucil leucina, arginil prolina, asaronaldehido, ácido aspartil aspártico, asparasaponina I, atropina, bencil beta-D-arabinósido, bencil beta-D-fructósido, bencil beta-D-galactósido, bencil alfa-D-glucósido, bencil beta-D-glucósido, bencil alfa-D-manósido, péptidos amargos, péptidos amargos de 30 proteínas de soja, butil alfa-D-glucósido, butil beta-D-glucósido, cafeína, carnosiflósido II, carnosiflósido III, carnosiflósido IV, catequina, epicatequina, galato de epicatequina, chaconina, alfa-chaconina, beta2-cloranfenicol, ácido chólico, cichoriina, cohumulona, colupulona, ácido criptoclorogénico, gamma-lactona, cucurbitacina B, cucurbitacina D, ciclo alanina-glicina, ciclo alanina-fenilalanina, ciclo alanina-valina, ciclo(L-arginilglicil-L-prolil-L-prolil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-vali-1), ciclo asparagina-fenilalanina, ciclo glicina-fenilalanina, cicloheximida ciclo lucina-triptófano, ciclopent(b)azepina-8(1H)-ona, 7-metil-2,3,6,7-tetrahidro-ciclopent(b)azepina-8(1H)-ona, 2,3,6,7-tetrahidro-7-hidroxi-7-metil-ciclopent-2-en-1-ona, 2,5-dihidroxi-5-metil-3-(1-piperidinil)-ciclopent-2-en-1-ona, 2,5-dihidroxi-5-metil-3-(1-pirrolidinil)ciclopent-2-en-1-ona, 2,3-di-1-pirrolidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 5-hidroxi-5-metil-2,3-di-1-piperidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 5-hidroxi-5-metil-2,3-di-1-pirrolidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 5-metil-2,3-di-1-pirrolidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 5-metilen-2,3-di-1-pirrolidinil-ciclopent-2-en-1-ona, 3-metil-2-(1-pirrolidinil)-ciclo 35 fenilalanina-ácido aspártico, ciclo prolina-alanina, ciclo prolina-asparagina, ciclo prolina-glicina, ciclo prolina-isoleucina, ciclo prolina-leucina, ciclo prolina-metionina, ciclo prolina-fenilalanina, ciclo prolina-prolina, ciclo prolina-valina, ciclo valina-fenilalanina, cinaratriol, cinaropicrina, cinaropicrina, daidzeína, daidzina, benzoato de denatonio, durrina, ácido dihidrobenzoico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico, 2,4-etil bL-arabinósido, etil alfa-D-glucósido, etil beta-D-glucósido, eustomorósido, eustomósido, ácido gálico, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, gaudichaudiósido F, gelidósido, genisteína, genistina, gentiopicróido, ácido gentístico, gentomósido, geshoidina, 6'-O-beta-D-glucosilgentiopicróido, ucozaluzanina C, ácido glutamil aspártico, ácido glutamil glutámico, glicil leucina, goitrina, grama, groshemina, éter tetrametil hematoxilina, helicina, heptadeca-16-eno, 1-acetoxi-2,4-dihidroxiheptadeca-16-eno, 1,2,4-trihidroxi-histidina, L-hulupona, humulinona, humulona, ácido hidroxibenzoico, 4-himenósido A, himenósido B, himenósido C, himenósido D, himenósido E, himenósido F, isohumulona, cis-isohumulona, trans-isoleucina, L-isolupanina, isosparteína, beta-isosparteína, 10,17-dioxo-beta-isosparteína, 10-oxo-beta-lacticina, L-leucina, L-alanil-L-alanil-L-leucina, N-[(2R)-6-amino-2-[(4S)-2,5-dioxo-4-(fenilmetil)-1-imidazolidinil]-1-oxohexil]-L-leucil-L-metionil-N-metil-L-fenilalanil-(4-1)-lactamo, L-leucina, glicil-L-alanil-leucina, L-leucina, N-(N-2-L-leucil-L-glutaminilo)-L-leucina, N-(N-L-leucil-L-a-glutamilo)-L-leucina, N-[N2-[N-(1-L-leucil-L-prolil)-L-fenilalanil]-L-asparaginil]-L-gluta-minil]-L-leucina, N-[N2-[N-[N-(1-L-leucil-L-prolil)-L-fenilalanil]-L-seril]-L-glutaminil]-L-leucina, L-leucil-L-valil-leucil leucina, leucil fenilalanina, limonina, limoninomonolactona, unamarina, lotaustralina, lupino, lupanina, 13-hidroxi-lupanina, 7-hidroxi-lupinina, epilupinina lupoxes B, lupoxes C, lupulona, luputronia, melleína, 6-metoxi-metionina, L-metil alfa-L-arabinósido, metil beta-L-arabinósido, metil beta-D-glucósido, metil alfa-D-glucósido 40 2,3-di-isoleucina, metil alfa-D-glucósido 2,3-di-leucina, metil alfa-D-glucósido 2,3-di-L-fenilalanina, metil alfa-D-glucósido 2,3-D-treonina, metil alfa-D-glucósido 2,3-D-tirosina, metil a-D-manósido, metil beta-L-xilopiranósido, metil alfa-D-xilósido, naringina, ácido neoclorogénico, gamma-lactona, neohesperidina, nuezhenida, oleonuezhenida, oleuropeína, olivérósido A, olivérósido B, olivérósido C, perrotetina H, fenilalanina, L-fenil alfa-D-galactósido, fenil 45 alfa-D-glucósido, fenil beta-D-glucósido, feniltiourea, flomisósido II, ácido piperidina-2-carboxílico, ácido 4-[(2-carboxi-2-hidroxietil)tio]-piperidincarboxílico-2, 4[(2-carboxi-2-hidroxietil)tio]-prehumulona, prelupulona, propil beta-D-fructósido, propil alfa-D-glucósido, propil beta-D-glucósido, ácido protocatechuico, prunasina, pulcherrima, quinidina, quinina, quinolizinio-7-olato, ranitidina, rebaudiósido C, salicina, salidrósido, escabrárido, escandenósido 50 R5, esclareólido, escopolina, septemfidósido, seril lisil glicil leucina, sinapina, solanina, alfa-esparteína, esparteína, 17-oxo-estevisaliósido A, estricnina, suaviósido C1, suaviósido D2, suaviósido F, octaacetato de sacarosa,

suerósido, surtiamarina, surtiapunimarina, taxifilina, TFI (Eurostan-D-galactopiranósido), teaflavina, teaflavina galato A, teaflavina galato B, tomatidina, tomatina, alfa-triciclohexahidroisohumulona, triflorósido, ácido trihidroxibenzoico, 2,4,6-triptófano, L-uracilo, 6-propil-2-tio-L-valina, L-arginilglicil-L-prolil-L-fenilalanil-L-isoleucil-(BPla)valina, L-yohimbina y combinaciones de los mismos.

- 5 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en acesulfamo K, acetaminofén, 2'acetilpirazina, aloína, ácido amino-2-norbornan-carboxílico, amigdalina, andrografólido, p-arbutina, ácido aristolóquico, atropina, brucina, 4-bencilpiperidina, cafeína, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cicloheximida, ciclooctanona, benzoato de denatonio, dexametasona, hidrocloruro de diltiazem, di-isobutilamina, dimetilbiguanida, 2,6-dimetilpiperidina, doxepina, maleato de enalapril, edofronio, enoxacina, (-) epicatequina, (-) eritromicina, etilpirazina, famotidina, gabapentina, ginkgólida A, goitrina, éter de gliceril guayacol, labetalol HCl, linamarina, lomefloxacina, (-) lupinina, N-metiltioureia, 1-metil-2-quinolina, metilprednisona, nitroftaleno, nitrosacarina, ofloxacina, oleuropeína, omeprazol, cloruro de oxibutinina, oxifenomio HBr, péptido-LPFSQL, péptido-YQEPVLGPVRGVRGFPPIIV, péptido-PVLGPVRGFPIIV, péptido-PVRGPFPHV, péptido-RGPFPPIIV, N'-etil-N5-fenilurea, 2-picolina, ácido pícrico, dihidrocloruro de pirenzapina, prednisona, procainamida-HCl, quassina, quinacrina, quinina, ranitidina, sacarina, salicina, sulfato de esparteína pentahidratado, octaacetato de sacarosa, estricrina, sulfametoxazol, teobromina, tioacetanilida, tiocarbanilida, tolazolina tolilurea, trapidil, trimetoprim, L-triptófano y combinaciones de los mismos.
- 10 20 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un "amargo". Un "amargo" es generalmente cualquier compuesto o mezcla amarga digestiva, alcohólica, cóctel o no alcohólica que se deriva típicamente de extractos vegetales. Los amargos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, Alomo Bitters, Appenzeller Alpenbitter, Amargo Vallet, Amaro Cora, Amaro Erbes, Amaro Jannamico, Amaro Lucano, Amaro Montenegro, Amer Picon, Amaro Quintessentia, Aperol, Araucano, Arnbitter, Averna, Becherovka, Beerenburg, Old Men Bitters, Boonekamp's, Borsci San Marzano, Cappellano Chinato, Campari, Carpano Antica, Cio Ciara, Cocchi Chinato, Cock Drops, Collins Orange, Cynar, Demänovka, Dimitri, China Martini, Echt Stonsdorfer, Fernet Branca, Fernet Stock, Fernet 1882, Gammel Dansk, Gran Classico Bitter, Hoppe Orange, Killepitsch, Kuemmerling, Lauterbacher Tropfen, Licor Beirão, Luxardo Amaro, Luxardo Bitters, Luxardo Fernet, Marcarini Chinato, Meletti, Nardini Amaro, Nijmeegs Neutje, Par-D-Schatz, Pelinkovac, Pimm's núm. 1, Quinquina, Ramazzotti, Ratzeputz, Riemerschmid Angostura, Riga Black Balsam, Santa Maria al Monte Amaro, Schroppbeler, Schwartzhog, St. Vitus, Sirop de Picon, Sommer, Suze, Swedish bitters, Tilus, Torani, Underberg, Unicum, Versinthe La Blanche, Wurzelpeter, Wurzelpeter Bitter Orange, Weisflog Bitter, Zucca, Amargo Chuncho, Angostura bitters, Angostura Orange Bitters, Bittermens (lo que incluye Xocolatl Mole Bitters, Grapefruit Bitters, 'Elemakule Tiki Bitters, Boston "Bittahs") amargos The Bitter Truth (lo que incluye amargos aromáticos, amargos de naranja, amargos de limón, amargos de apio, amargos criollos. amargos de toronja, amargos de chocolate y amargos de Jerry Thomas), amargos de Fee Brothers (aromáticos, naranja, menta, limón y melocotón), amargos aromáticos que contienen corteza de Angostura y/o contienen glicerina; Boker's Bitters, Dandelion & Bardack Bitters del Dr. Adam Elmegirab, amargos españoles de edición limitada, Hermes Orange, Hermes Regular, Peychaud's Bitters, Regans 'Orange Bitters núm. 6, Urban Moonshine (amargos de cítricos y arce), Appenzeller, Boker's, Calisaya bitters, Gordon & Co. Pale Orange Bitters, Hartwig-Kantorowicz, Hostetter's, Malort, Kabânes, Kina Lillet, Maraschino bitters, Meinhard's Bitters, Dr. Teodoro Meinhard's Angostura Bitters, Meyer's Bitter, Flimm's, Reichs-Post Bitter, West Indies Bitters, New York Bitters, Boston Bitters, St Louis Bitters, Frisco Bitters, Lupulins Bitters, Dr Grants Bitters, Philadelphia Bitters, Kent Bitters, Dixons Bitters, Milwaukee Bitters, Gippsland Bitters, Utica Bitters, Steanes Bitters, Ralays, Bairnsdale, McDonalds, Weisflog Bitter, Bradley's Bitters, Bitter KAs, Chinò, Crodino, Fanta Chinotto, Gioia, Sanbitèr, Stirrings Blood Orange y similares.
- 15 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un polifenol seleccionado de antocianinas, antroquinonas, chalconas, lignanos, naftoquinonas, neolignanos, piroantocianinas, taninos pigmentados, taninos, xantonas o combinaciones de los mismos. En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un ácido clorogénico, cafestol, kahweol, trigonelina, catequina, flavonoide, resveratrol y derivados de los mismos. Las catequinas incluyen, por ejemplo, galato de epigalocatequina (EGCG), epicatequina (EC), galato de epicatequina (EGG) y epigalocatequina (EGG) y otros compuestos en té.
- Otros ligandos del receptor de sabor amargo incluyen cualquier extracto de hierbas, plantas, flores, frutas, vegetales, raíces o algas o combinaciones de los mismos que proporcionen un sabor amargo. En algunos casos, el extracto de hierbas, plantas, flores, frutas, vegetales, raíces o algas o combinaciones de los mismos es al menos 100 veces más bajo que un NOAEL ("Nivel sin eventos adversos observables").
- En modalidades adicionales, un ligando del receptor del sabor amargo es feniltiocarbamida.
- En modalidades adicionales, un ligando del receptor del sabor amargo es una mezcla de raíz de genciana (*Gentiana scabra*) y extracto de melón amargo (*Momordica charantia*).
- En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de Salacia oblonga. En algunos casos, un extracto de Salacia oblonga contiene inhibidores de la alfa-glucosidasa. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa a partir de un extracto de Salacia oblonga incluyen, pero no se limitan a, salacinol, kotalanol y mangiferina 9.

En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XXII:

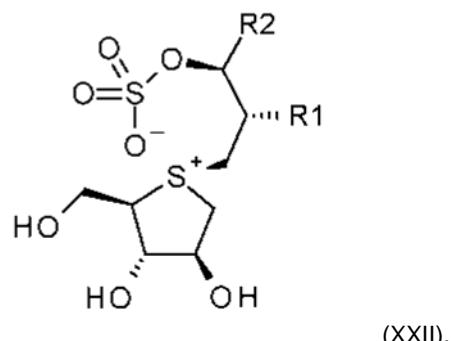
5

10

15

20

25



(XXII),

en donde

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de:

H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, O-[alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada] sustituido o no sustituido, O-[alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada] sustituido o no sustituido, O-[alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada] sustituido o no sustituido.

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XXII se selecciona de las siguientes estructuras:

30

35

40

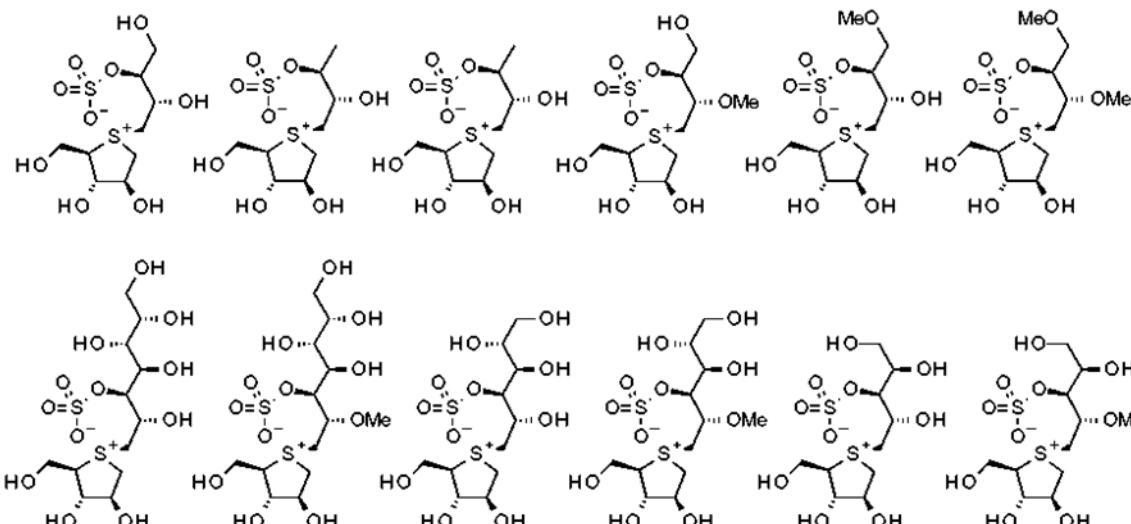
45

50

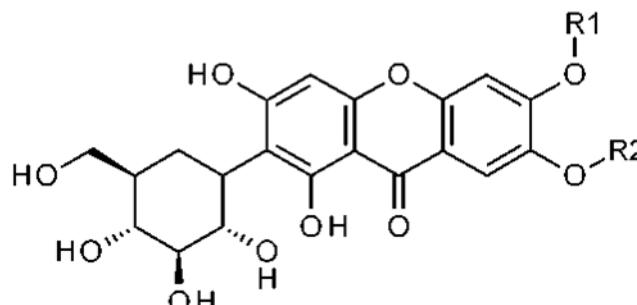
55

60

65

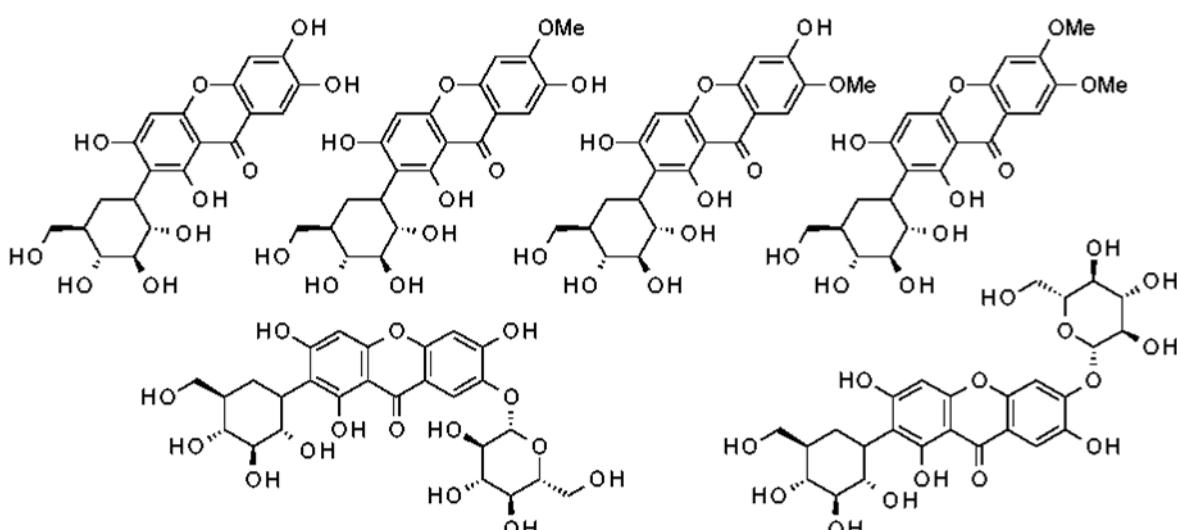


En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XXIII:

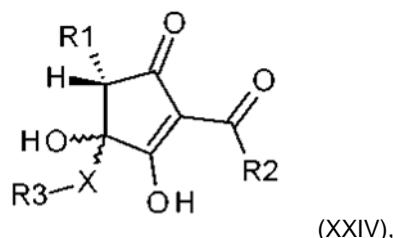


en donde
 R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de:
 H, alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alfa o beta glucosilo, alfa o beta fructosilo, alfa o beta manosilo, alfa o beta galactosilo, alfa o beta fucosilo.

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XXIII se selecciona de las siguientes estructuras:

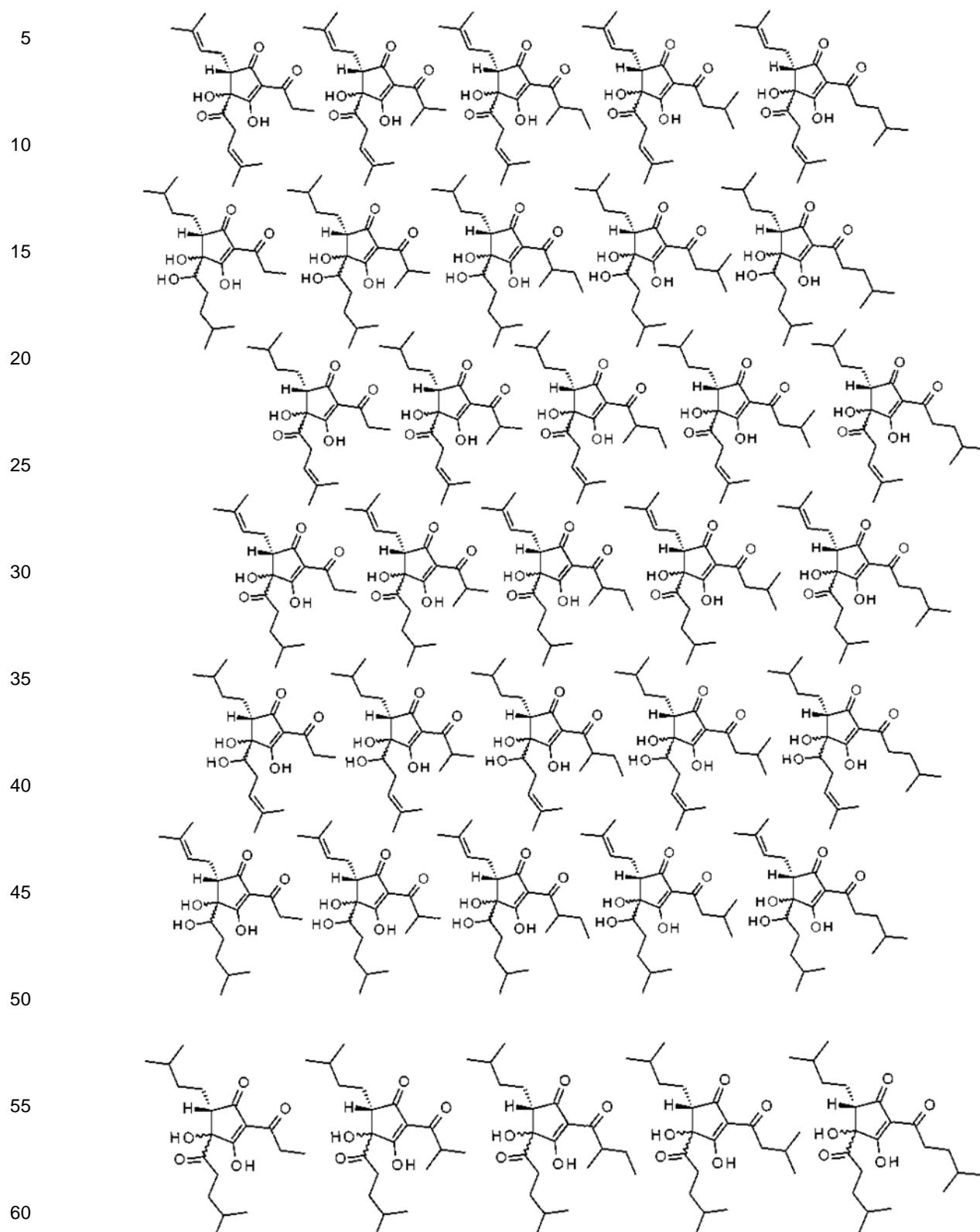


En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XXIV:



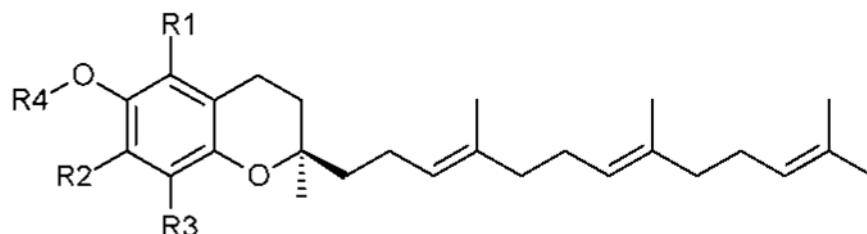
en donde
 X es $C=O$ o $CHOH$; y
 R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan cada uno independientemente de:
 alquilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo $C_1 - C_{10}$ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido.

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XXIV se selecciona de las siguientes estructuras:



En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un ácido de lúpulo seleccionado del grupo que consiste en (+)-tetrahidro- α -ácidos, (+)-trans-tetrahidro-iso- α -ácidos, (-)-cis-tetrahidro-iso- α -ácidos, (+)-transhexahidro-iso- α -ácidos, (-)-cis-hexahidroiso- α -ácidos y mezclas de los mismos.

En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XXV:



(XXV),

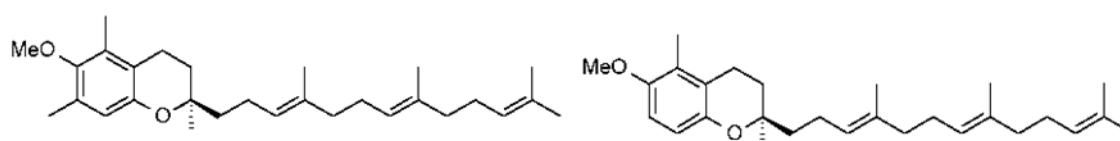
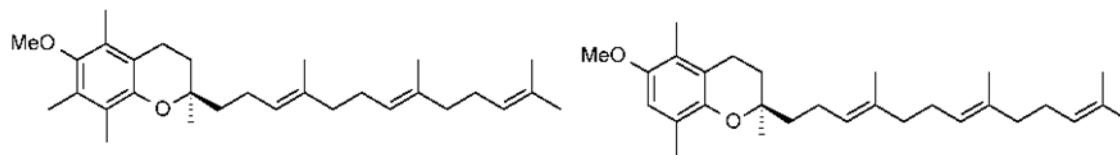
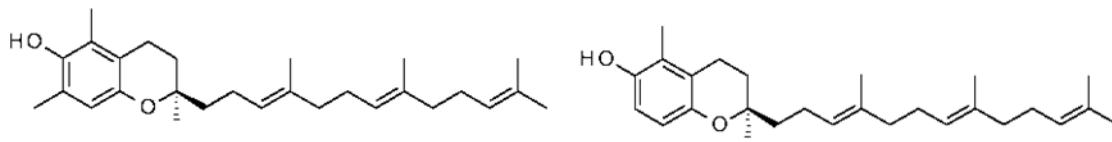
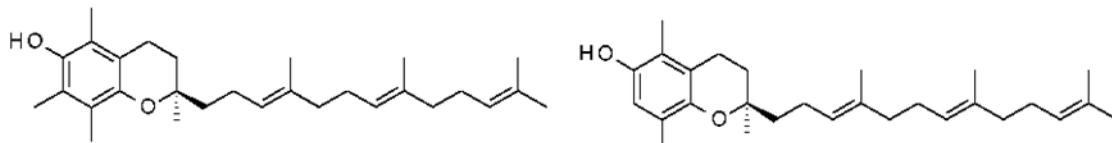
15 en donde

R_1, R_2, R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente de:

H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido.

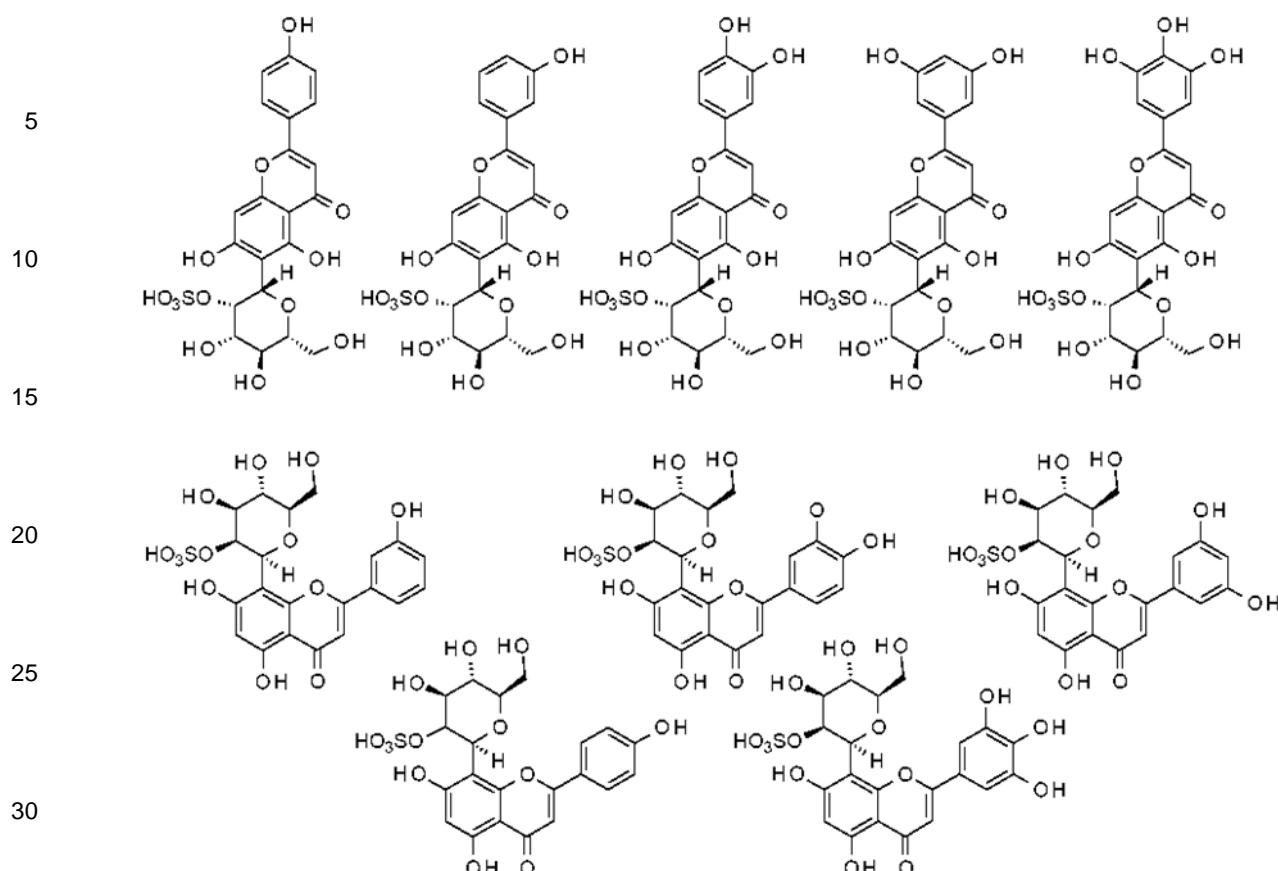
20

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XXV se selecciona de las siguientes estructuras:

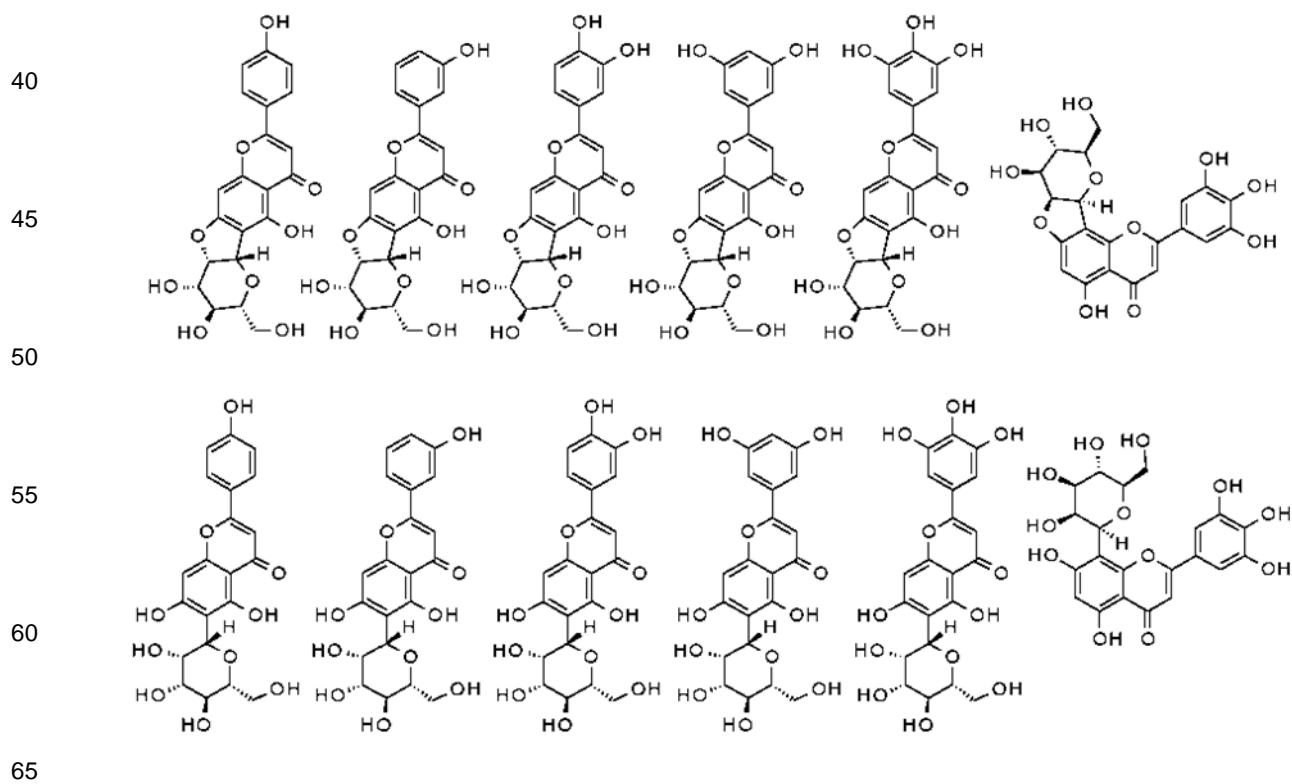


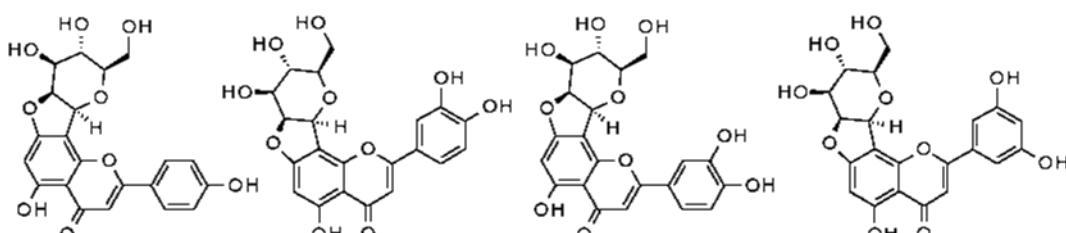
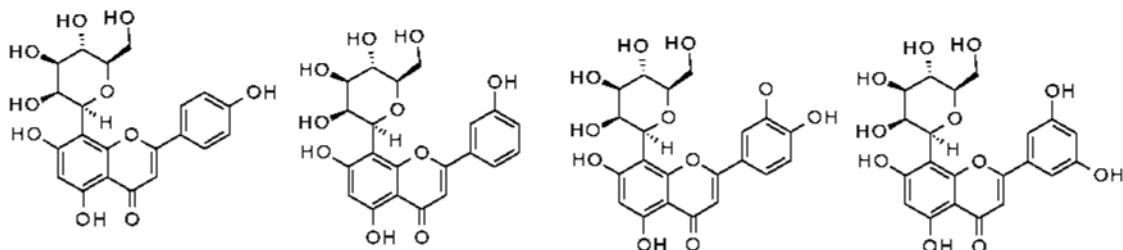
En algunos casos, un compuesto de Fórmula XXV comprende al menos un componente secundario que es compuestos de extracto de cúrcuma, betacaroteno, compuestos de extracto de palma enana americana, compuestos de jugo de noni fermentado, ácido L-ascórbico, compuestos de aloe vera, compuestos de extracto de Solanum dulcamara, celastrol, compuestos de extracto de pericarpio de *Garcinia mangostana* L (Guttiferae), rutina, quercentina, compuestos de extracto de ginkgo biloba, compuestos de extracto de *ocimum sanctum*, compuestos de extracto de romero, compuestos de extracto de arándano, compuestos de extracto de *Withania somnifera* Dunal, compuestos de extracto de *Rhodiola*, compuestos de extracto de baya de *Schizandra*, raíz de astralago, coenzima Q10, aceite de canela (soborizante), glicerina derivada de plantas (solubilizante) o una combinación de los mismos.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras:

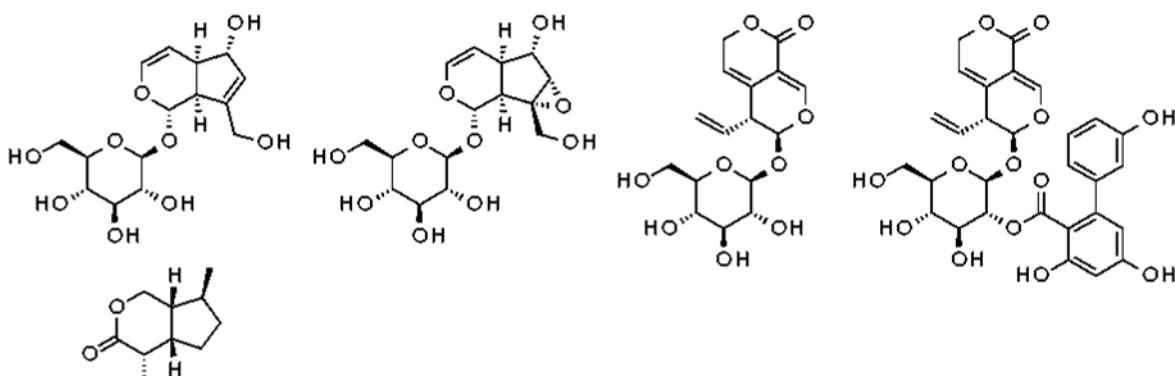


35 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras:





25 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras que incluyen aucubina, catalpol, amarogentina y gentiopicrina:

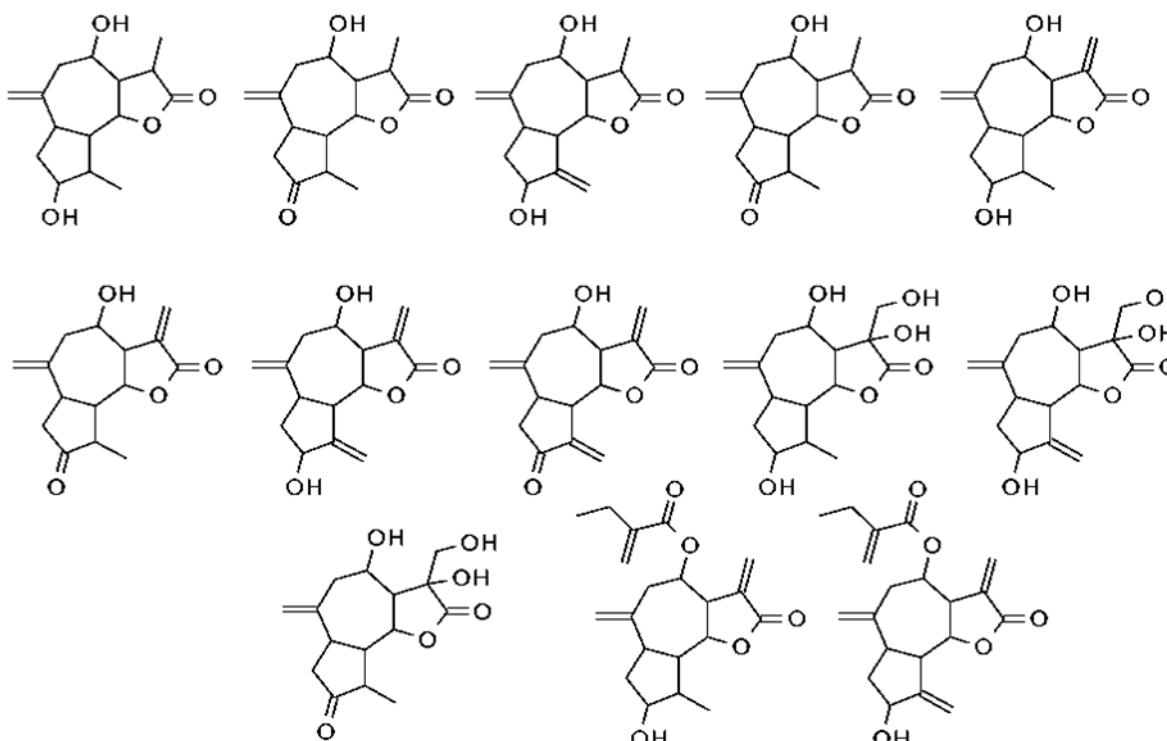


45 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una lactona sesquiterpénica tricíclica que se encuentra en plantas de la subclase Asterides. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una lactona sesquiterpénica tricíclica que se encuentra en plantas de la familia Asteraceae. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una lactona sesquiterpénica tricíclica que se encuentra en plantas de la familia Asteraceae que tienen géneros de Achillea, Acroptilon, Agranthus, Ainsliaea, Ajania, Amberboa, Andryala, Artemisia, Aster, Bisphopanthus, Brachylaena, Galea, Calycocorsus, Cartolepsis, Centaurea, Cheirolophus, Chrysanthemum, Cousinia, Crepis, Cynara, Eupatorium, Greenmanniella, Grossheimia, Hemistaptia, Ixeris, Jurinea, Lapsana, Lasiolaena, Liatris, Lychnophora, Macroclinidium, Mikania, Otanthus, Pleiotaxis, Prenanthes, Pseudostifftia, Ptilostemon, Rhaponticum, Santolina, Saussurea, Serratula, Sonchus, Stevia, Taecckholmia, Tanacetum, Tricholepis, Vernonia, Volutarella y Zaluzania. Las especies ilustrativas incluyen Achillea clypeolata, Achillea collina, Acroptilon repens, Agrianthus pungens, Ainsliaea fragrans, Ajania fastigata, Ajaniafruticulosa, Amberboa lippi, Amberboa muricata, Amberboa ramose, Amberboa tubuliflora y otras Amberboa spp., Andryala integrifolia, Andryala pinnatifida, Artemisia absinthium, Artemisia cana, Artemisia douglasiana, Artemisia fastigiata, Artemisia franserioides, Artemisia montana, Artemisia sylvatica, Artemisia tripartita, Aster auriculatus, Bisphopanthus soliceps, Brachylaena nereifolia, Brachylaena perrieri, Galeajamaicensis, Galea solidaginea, Calycocorsus stipitatus, Cartolepsis intermedia, Centaurea babylonica, Centaurea bella, Centaurea canariensis, Centaurea clementei, Centaurea conicum, Centaurea dealbata, Centaurea declinata, Centaurea glastifolia, Centaurea hermanii, Centaurea hyrcanica, Centaurea intermedia, Centaurea janeri, Centaurea kalscyi, Centaurea kandavanensis, Centaurea kotschyii, Centaurea linifolia, Centaurea macrocephala, Centaurea musimonum, Centaurea nicolai, Centaurea pabotii, Centaurea pseudosinaica, Centaurea repens, Centaurea salonitana, Centaurea scoparia, Centaurea sinaica, Centaurea solstitialis, Centaurea tweediei y otras Centaurea spp., Cheirolophus uliginosus, Chrysanthemum boreale, Cousinia canescens, Cousinia conifera, Cousinia picheriana, Cousinia piptocephala, Crepis capillaris, Crepis conyzifolia, Crepis crocea, Crepis japonica, Crepis

5 *pyrenaica*, *Crepis tectorum*, *Crepis virens*, *Crepis zacintha*, *Cynara alba*, *Cynara algarbiensis*, *Cynara auranitica*, *Cynara baetica*, *Cynara cardunculus*, *Cynara cornigera*, *Cynara cyrenaica*, *Cynara humilis*, *Cynara hystrix*, *Cynara syriaca*, *Cynara scolymus*, *Cynara sibthorpiana* y otras *Cynara* spp., *Eupatorium anomalum*, *Eupatorium chinense*, *Eupatorium lindleyanum*, *Eupatorium mohrii*, *Eupatorium rotundifolium*, *Eupatorium semialatum*, *Greenmanniella resinosa*, *Grossheimia macrocephala* y otras *Grossheimia* spp., *Hemisteptia lyrata*, *Ixeris chinensis*, *Ixeris debilis*, *Ixeris dentata*, *Ixeris repens*, *Ixeris stolonifera*, *Jurinea carduiformis*, *Jurinea derderioides*, *Jurinea maxima*, *Lapsana capillaris*, *Lapsana communis*, *Lasiolaena morii*, *Lasiolaena santosii*, *Liatris chapmanii*, *Liatris gracilis*, *Liatris pycnostachya*, *Lychnophora blanchetii*, *Macroclinidium trilobum*, *Mikania hoehnei*, *Otanthus maritimus*, *Pleiotaxis rugosa*, *Prenanthes acerifolia*, *Pseudostifftia kingii*, *Ptilostemon diacanthus*, *Ptilostemon gnaphaloides*, *Rhaponticum serratuloides*, *Santolina jamaicensis*, *Saussurea affinis*, *Saussurea elegans*, *Saussurea involucrata*, *Saussurea Janiceps*, *Saussurea neopulchella* y otras *Saussurea* spp., *Serratula strangulata*, *Sonchus arborea*, *Stevia sanguinea*, *Taeckholmia arborea*, *Taeckholmia pinnata*, *Tanacetum fruticosum*, *Tanacetum parthenium*, *Tricholepis glaberrima* y otras *Tricholepis* spp., *Vernonia arkansana*, *Vernonia nitidula*, *Vernonia noveboracensis*, *Vernonia profuga*, *Vernonia sublutea*, *Volutarella divaricata*, *Zaluzania resinosa*.

10 15 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de 3-epi-11,13-dihidrodeacilcinaropicrina, subexpinatina, 11,13-dihidrodeacilcianopicrina, 11 beta,13-dihidrocianaropicrina, isoamberboína, 3,11,13-trihidroxi-10(14)-guaien-12,6-ólido, dehidrocinaropicrina, sibtorpina, 8-desoxi-11,13-dihidroxigrosheimina, isolipidol, 8-hidroxi-3-oxo-4(15),10(14)guaiadien-12,6-ólido, 3,8-dihidroxi-10(14),11(13)-guaiadien-12,6-ólido, grosheimina, integrifolina, 8beta-hidroxidehidrozaluzanina C, muricatina, cinaropicrina, 13-cloro-3,11-dihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-ólido, 3-acetil-13-cloro-13-desoxisolstitialina, cinarósido A, 8-desoxi-11-hidroxi-13-clorogrosheimina, cinarascolósido A, cinarascolósido 8, cinarascolósido C, cinarinina A y cinarinina 8.

20 25 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras



30 35 40 45 50 55 60 65 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de benzoato de denatonio, sacárido de denatonio, sal de amonio del ácido glicirrícico, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, hiperforina, cloruro de coptisina, metilsulfuro de alilo, rotterlina, curcumina, ácido elágico y embelina. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un extracto de cáscara de manzana rico en quercetina (QAE) o un extracto de cáscara de manzana rico en triterpeno (TAE). Se conocen muchos tipos diferentes de manzanas, lo que incluye, pero no se limita a, Ambrosia, negra de Arkansas, Braeburn, Cortland, Imperio, Fuji, Jonathon, Dorada deliciosa, de la Abuela Smith, Gala, Gravenstein, Honeycrisp, Idared, McIntosh, Newtown pippin, Northern spy, Pink lady, Roja deliciosa, Belleza de Roma, Russet, Snow, Espartano y Winesap. Se contempla que los extractos de QAE y TAE descritos en la presente descripción puedan prepararse a partir de cualquier tipo de manzana que se desee.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un extracto de Artemisia absinthium, beta-glucooligosacáridos y un extracto de cinchona. En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de Acer tegmentosum Maxim. En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de Crinum asiaticum. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto o café de Ganoderma Lucidum.

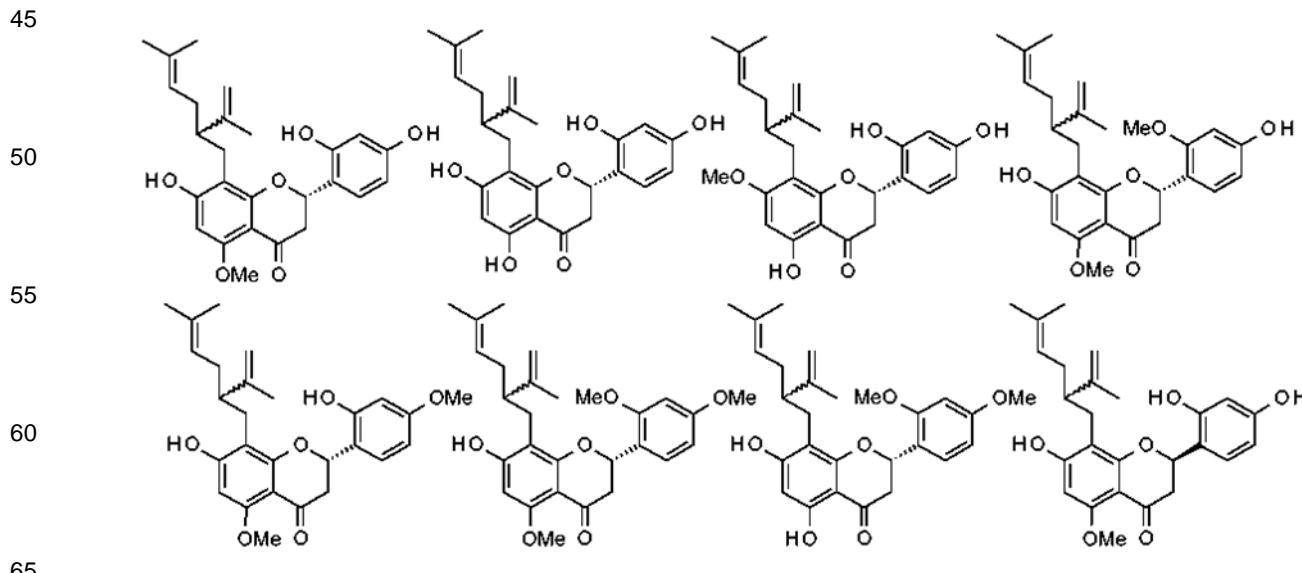
5 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto seleccionado de fruto de Vitis vinifera, fruto de Emblica officinalis, fruto de Phoenix dactylifera, cualquier parte de Cichorium intybus, tallo de 10 Andrographis paniculata y tallo de Phyllanthus amarus. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto seleccionado de Andrographis paniculata, Curcuma longa, Glycyrrhiza glabra y Terminalia chebula.

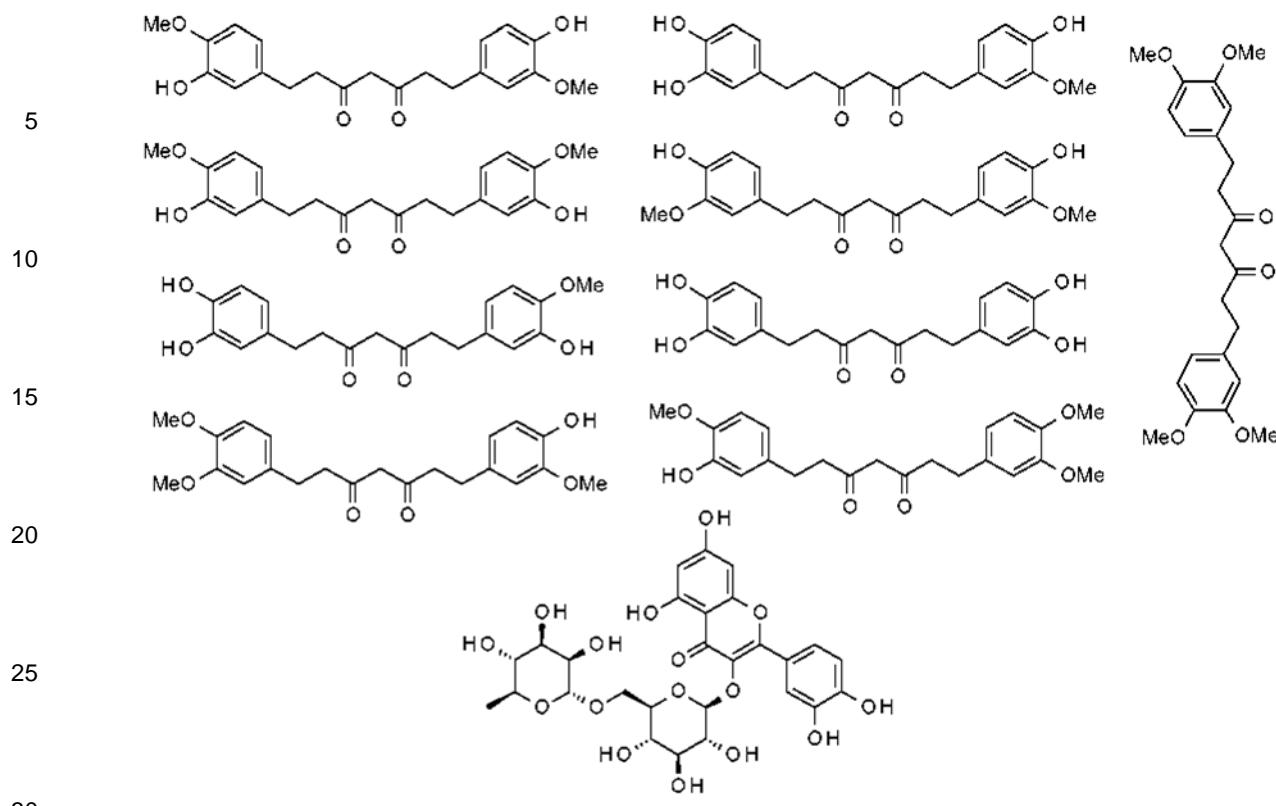
15 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de hojas de olivo. En algunos casos, un ligando del receptor del sabor amargo es un compuesto o clase de compuestos que se encuentra en un extracto de hojas de olivo Olea europaea. Los compuestos y clases de compuestos incluyen hidroxitirosol glicol, hidroxitirosol glucósido, hidroxitirosol, derivados de hidroxitirosol, derivados de ácido cinámico, oleósido (glucósido de ácido demetilelenólico), diglucósido de ácido demetilelenólico, glucósido de ácido elenólico, ácido elenólico, derivados de lucósido, derivados de ácido cafeico, derivados de ácido cumárico, verbascósido, diglucósido de 20 vitexina, diglucósido de luteolina, rutina, 7-O-glucósido de luteolina, 3-O-glucósido de quer cetina, 7-O-glucósido de apigenina, 7-O-rutinósido de apigenina, 4'-O-glucósido de luteolina, 7-O-glucósido de crisoeriol, demetiloleuropeína, glucósido de 10 OH-oleuropeína, oleuropeína, derivados de oleuropeína y ligustalósido B.

25 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto seleccionado de Andrographis paniculata, Curcuma longa, Glycyrrhiza glabra y Terminalia chebula.

30 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de Garcinia mangostana L. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en calabaxantona, demetilcalabaxantona, 6-desoxi-*y*-mangostina, 1-isomangostina, 3-somangostina, hidrato de 1-isomangostina, hidrato de 3-isomangostina, gartanina, 8-desoxigartanina, arcinona A, garcinona B, garcinona C, garcinona D, garcinona E, mangostanol (prenil antona), mangostanol (xantona polioxigenada), amangostina, P-mangostina, *y*-angostina, mangostinona, 1,5-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)-3-metoxixantona, 1,7-dihidroxi-2-(3-metilbut-2-enil)-3-metoxixantona, 1,5-dihidroxi-3-metoxi-2-(3-metilbut-2-enil)xantona, 1,7-dihidroxi-3-metoxi-2-(3-metilbut-2-enil)xantona, 5,9-dihidroxi-2,2-dimetil-8-metoxi-7-(3-metilbut-2-enil)-2H,6H-pirano[3,2b]xantenona, 2-(gamma,gamma-dimetilalil)-1,7-dihidroxi-3-metoxixantona, 2,7-di-(3-etylbut-2-enil)-1,3,8-trihidroxi-4-metilxantona, 2,8-di-(3-metilbut-2-enil)-7-arboxi-1,3-dihidroxixantona, normangostina (*v*-mangostina), 1,5,8-trihidroxi-3-metoxi-(3-metil-2-butenil)xantona, 1,7-dihidroxi-2-isoprenil-3-metoxixantona, xantona, BR-xantona A, BR-xantona B (2,4,5-trihidroxi-1-metoxixantona), garcinona B, angostanol, mangostenol, mangostenona A, mangostenona B, tovofilina y 40 rapezifolixantona. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es la kurainona. En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un tetrahidrocircuminoide. En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una rutina (quercentin-3-rutinósido).

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras





En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de *Myristica fragrans*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en canfenos, limonenos, α - y β -pinenos, eugenol, metil eugenol, isoeugenol, enzoato de butilo, miristina, elemicina, α -terpineol, β -felandreno, ácido mirístico, dodecanoato de butilo, alcohol cariofileno, geranilacetona y mezclas de los mismos.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de *Zizyphus Jazeiro*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en ácido betulínico, ácido ursólico y ácido alfitólico, ácido 7 β -(4-hidroxibenzoiloxi)-betulínico, ácido 7 β -(4-hidroxi-3'metoxibenzoiloxi)-etulínico y ácido 27-(4-hidroxi-3'-etoxibenzoiloxi)-betulínico y saponinas de tipo dammarano. En algunos casos, una saponina es 16, 22-epoxi-24-metilidendammarano-3p, 15a, 16a, 20 β -tetrol.

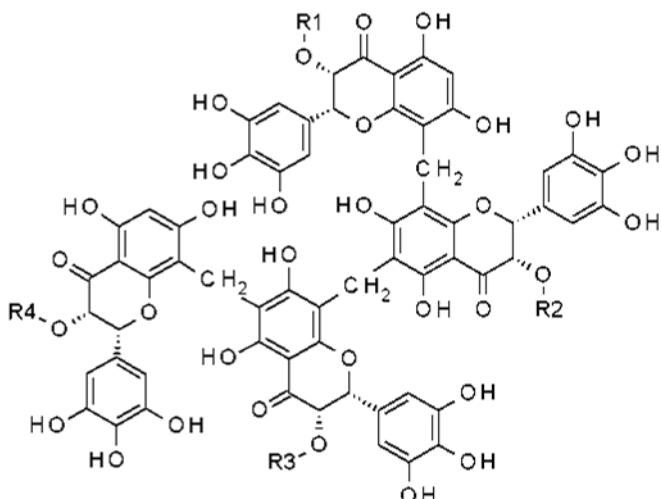
En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto seleccionado de *Zingiber officinale* y *Punica granatum*.

En algunos casos, un extracto de *Garcinia mangostana L.*, *Myristica fragrans*, *Zizyphus jazeiro*, *Zingiber officinale* y/o *Punica granatum* se combina con extractos de orégano, magnolia, arándano, romero, camelia, morina, *Zingiber officinale*, *Yristica fragrans*, *Punica granatum*, *Zizyphus joazeiro*, jabara, *Azadirachta indica*, acacia, té de olong, *Juglans regia*, *Zanthoxylum alatum*, *Mimusops elengi*, *Hibiscus abelmoschus*, yurvedic, *Carapa procera*, *Khaya senegalensis*, *Salvadora persica*, *Cucurbitaceae* (*Citrullus colocynthis*), *Acacia catechu*, *Acacia nilotica*, *Achyranthes aspera*, *Azadirachta indica*, *Ristolochia bracteolate*, *Cinnamomum camphora*, *Cinnamomum verum*, *Curcuma Zanga*, *Eucalyptus globulus*, *Ficus bengalensis*, *Juglans regia*, *Madhuca longifolia*, *Mimusops elengi*, *Cimum sanctum*, té de Oolonga, hojas de *Piper betel*, *Piper longum*, *Piper nigrum*, *Potentilla ulgens*, *Syzygium aromaticum*, *Spilanthes calva*, *Vaccinium macrocarpon*, *Zanthoxylum rmatum* y mezclas de los mismos.

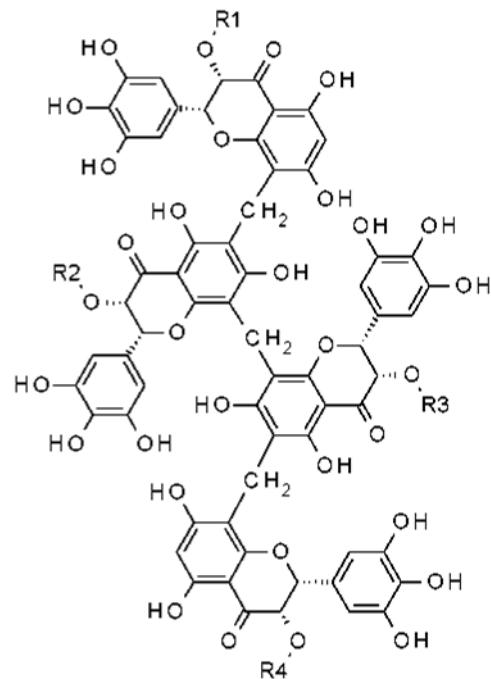
En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XXVI o XXVII:

60

65

5
10
15
20
25

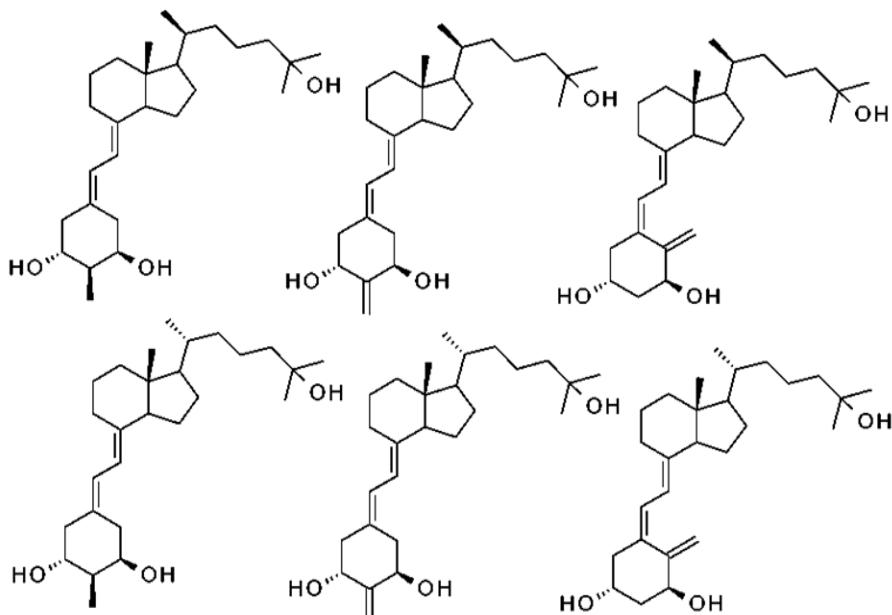
(XXVI)



(XXVII),

- 30 en donde
 R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de:
 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -C(O)-(alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido), -C(O)-(arilo sustituido o no sustituido) con especial preferencia por los ésteres de ácido gálico.
- 35 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una hierba seleccionada de *Asparagus*, *Gossypium*, *Foeniculum*, *Lepidium*, *Chlorophytum*, *Ipomoea*, *Withania* y *Leptadenia*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una hierba seleccionada de *Asparagus racemosus*, *Gossypium arboreum* (*herbaceum*), *Foeniculum vulgare*, *Lepidium sativum*, *Chlorophytum borivilianum*, *Ipomoea digitata*, *Withania somnifera* y *Leptadenia reticulata*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una mezcla de extractos seleccionados de *Emblia officinalis*, *Tinospora cordifolia*, *Embelia basaal*, *Cyperus rotundus*, *Asparagus racemosus* y *Lepidium sativum*.
- 40 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una mezcla de extractos seleccionados de *Acanthopanax sessiliflorum*, *Cervi cornu*, ajo, *Cassia tora L.*, *Rehmannia glutinosa*, *Cornus officinalis*, *Ganoderma lucidum*, *Schizandra chinensis* Baill, *Zizyphus jujuba* y ñame chino.
- 45 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un jugo, aceite, puré o extracto de *Morinda citrifolia*. En algunos casos, un jugo, aceite, puré o extracto de *Morinda citrifolia* comprende además quercetina o rutina.
- 50 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en isoxantohumol, xantohumol, clorfeniramina, dapsona, difenidol, falcarindiol, helicón, sacarina, cromolina, cnicina, crispólida, hidrocortisona y orfenadrina.
- 55 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es 2a-metil-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxivitamina D3 o 2-metilen-19-nor-20(S)-1,25-dihidroxivitamina D3.
- 60 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de las siguientes estructuras

65



5

10

15

20

25

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de Coptidis Rhizoma, Pharbitidis Semen o mezclas de los mismos. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de Muscari comosum, Aloe Vera barbadensis o mezclas de los mismos.

30 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de hojas secas de Du-Zhong (Eucommia ulmoides).

35 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de Auklandia (raíz de costus). En algunos casos, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona del grupo que consiste en heptadecatetraeno, 12-metoxi-dihidrocostunolida, 22-dihidrostigmasterol, ácido 3-isopropilpentanoico, ácido 3-metilbutírico, ácido 4-etiloctanoico, ácido 7-octenoico, ácido acético, alcaloides, alfa-humuleno, alfa-felandreno, alfa-costeno, ácido alfaamorfénico, estearato de alfaamirina, alfa-ionona, apotaxeno, beta-sitosterol, beta-selinina, beta-costeeno, beta-ionona, beta-elemeno, estearato de beta-amirina, betulina, canfeno, cariofileno, óxido de cariofileno, cedreno, cedrol, cis-dihidrononano, ácido costico, costol, ácido costus costunolida, costuslactona, 40 dehidrocostuslactona, dihidrodehidrocostuslactona, dihidrocostunolida, dihidrocostuslactona, EO, friedelina, 12-ácido guaia-3,9,11-trieno, ácido eptanoico, ácido hexanoico, inulina, iszaluzanina, kushtina, lactonas, linalool, leupeol, irceno, naftalina, ácido octanoico, ácido oleico, P-cimeno, ácido palmítico, pentadec-1-eno, helandreno, resinoides, saussurina, estigmasterol, tanino, taraxasterol, dihidrocostuslactona, dihidrocostunolida y alpotaxeno.

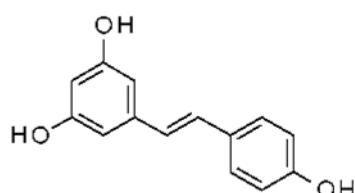
45 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de una planta del género Hemerocallis. En ciertos casos, una planta del género Hemerocallis es Hemerocallis fulva var. sempervirens.

50 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de lúpulo de conos de plantas de lúpulo del género Humulus.

55 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es desoxinojirimicina, fagomina o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es pterostilbene que tiene la siguiente estructura,

60



65 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de pimienta negra, comino, jengibre, cúrcuma, canela, escaramujo y azafrán.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de una planta del género *Gynostemma*. Las plantas de *Gynostemma* incluyen *Gynostemma pentaphyllum* (sinónimos *Gynostemma pedatum*, *Vitis pentaphylla* y otros), *G. burmanicum*, *G. cardiospermum*, *G. compressum*, *G. guangxiense*, *G. laxiflorum*, *G. laxum*, *G. longipes*, *G. microspermum*, *G. pallidinerve*, *G. pentagynum*, *G. pubescens*, *G. simplicifolium* y *G. yixingense*.

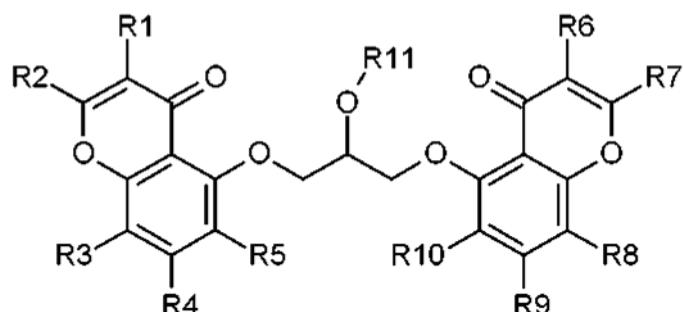
En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de tallos de *Colocasia antiquorum* var.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de una planta de la familia *Scrophulariaceae*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de *Picrorhiza kurroa* Royle, *Picrorhiza scrophulariiflora* Pennell, *Neopicrorhiza scrophulariiflora* o mezclas de los mismos.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es polvo de trigo sarraceno amargo.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de *Chrysanthemum zawadskii*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de *Salvia plebeia*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de *Artemisia capillaries*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es cualquier parte del hongo Maitake (Grifolafrondosa).

En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XXVIII:



(XXVIII),

en donde

R₁, R₂, R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente de:

H, CN, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, COOH, COOAlquilo, COO(arilo sustituido o no sustituido);

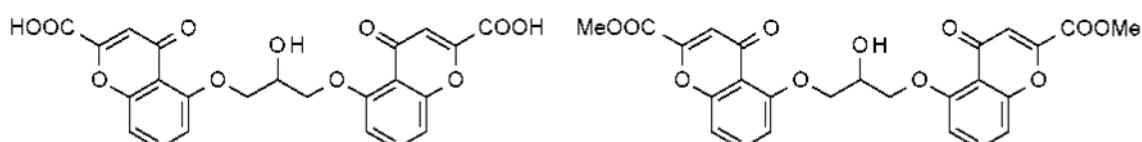
R₃, R₄, R₅, R₈, R₉ y R₁₀ se seleccionan cada uno independientemente de:

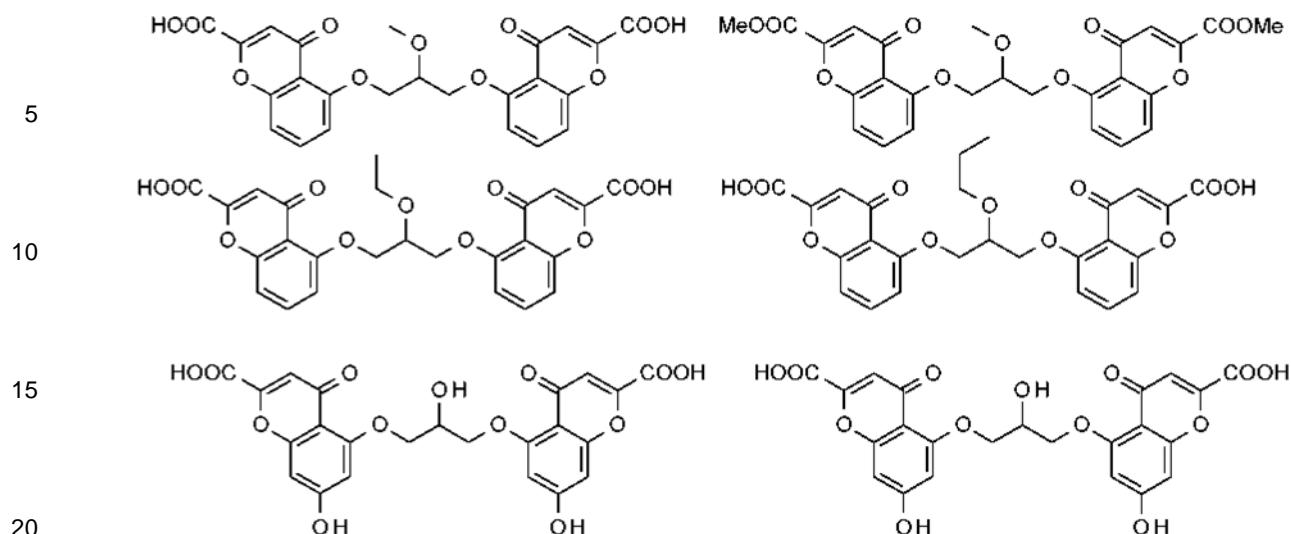
H, CN, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -O-(alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, COOH, COOAlquilo, COO(arilo sustituido o no sustituido); y

R₁₁ se selecciona de:

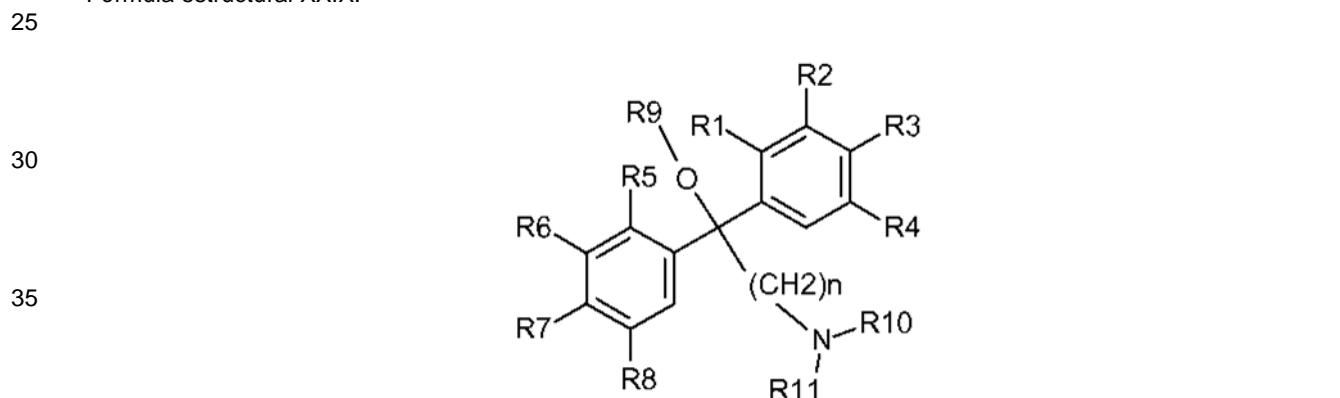
H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, ---C-(O)-(alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -C-(O)-(arilo sustituido o no sustituido).

En algunos casos, un compuesto de Fórmula XXVIII se selecciona de las siguientes estructuras:





En otras modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo se selecciona de un compuesto que tiene una Fórmula estructural XXIX:



en donde

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de:

45 H, CN, F, Cl, Br, I, OH, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -O-(alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, COOH, COOalquilo, COO(arilo sustituido o no sustituido);

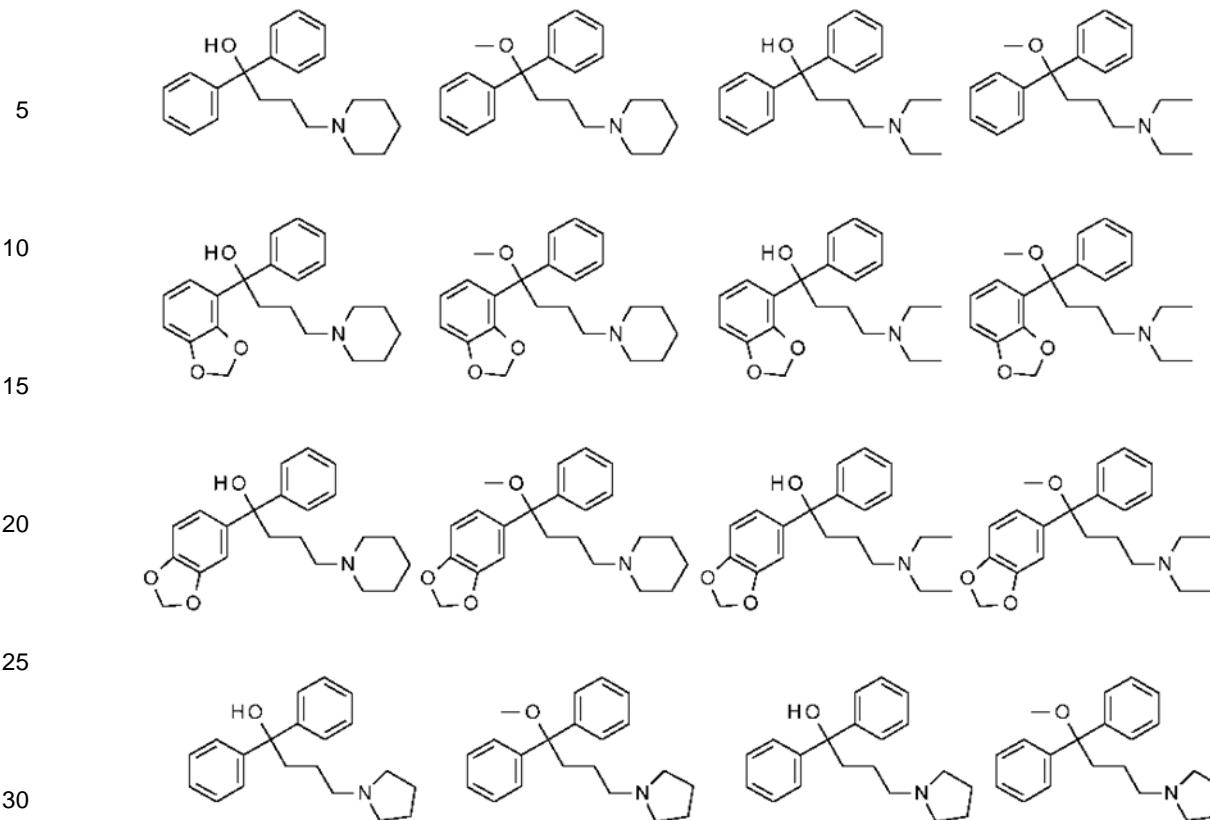
R₉ se selecciona de:

50 H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, ---C-(O)-(alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, -C-(O)-(arilo sustituido o no sustituido); y

55 R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de:

H, alquilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquenilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido, alquinilo C₁ - C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada sustituido o no sustituido; o R₁₀ y R₁₁ tomados junto con el nitrógeno al que se unen forman un heterociclo saturado de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S.

60 En algunos casos, un compuesto de Fórmula XXIX se selecciona de las siguientes estructuras:



En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es Makkoli (vino de arroz blanco coreano).

35 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de *Momordica charantia*. En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de raíz de *Sohporae tonkinesis*.

En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de guaraná, paraguay, cola, buchu, verbena, damiana y ginseng.

40 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de melón amargo, lignanos de semillas de sésamo y mezclas de los mismos. En algunas modalidades, una mezcla de melón amargo y extracto de lignanos de semillas de sésamo comprende además ácido (-)-hidroxicítrico.

45 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de semillas de fenegreco. En algunos casos, los extractos de semillas de fenegreco se combinan con metformina o glipizida.

50 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es una humulona. Las humulonas se encuentran, por ejemplo, en el lúpulo y pueden incluir dihidro-isohumulona, dihidro-isocohumulona, dihidro-isoadhumulona, tetrahidro-isohumulona, tetrahidro-isocohumulona, tetrahidro-isoadhumulona, hexahidro-isohumulona, hexahidro-isocohumulona, hexahidro-isoadhumulona y ácidos rho-isoalfa.

55 En algunas modalidades, un ligando del receptor del sabor amargo es un extracto de una planta usada en la medicina ayurvédica. Dichas plantas usadas en la medicina ayurvédica incluyen, pero no se limitan a, *Abies pindrow*, *Abrus precatorius*, *Abutilon indicum*, *Acacia arabica*, *Acacia catechu*, *Acacia farnesiana*, *Achillea millefolium*, *Achyranthes aspera*, *Acorus calamus*, *Adhatoda vasica*, *Aegle marmelos*, *Allium sativum*, *Aloe vera*, *Alpinia galangal*, *Anacyclus pyrethrum*, *Andrographis paniculata*, *Areca catechu*, *Argyeria speciosa*, *Asparagus adscendens*, *Asparagus racemosus*, *Azadirachta indica*, *Bacopa monnieri*, *Bambusa arundinacea*, *Bauhinia variegata*, *Berberis aristata*, *Bergenia ligulata*, *Boerhaavia diffusa*, *Boswellia serrata*, *Bryonia laciniosa*, *Butea monosperma*, *Caesalpinia bonduc*, *Caesalpinia digyna*, *Callicarpa macrophylla*, *Calotropis procera*, *Capparis Spinosa*, *Carum copticum*, *Casearia esculenta*, *Cassia angustifolia*, *Cassia fistula*, *Cassia occidentalis*, *Cassia tora*, *Cedrus deodara*, *Celastrus paniculatus*, *Cichorium intybus*, *Cinnamomum camphora*, *Cinnamomum cassia*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrullus colocynthis*, *Commiphora wightii*, *Convolvulus pluricaulis*, *Crataeva nurvula*, *Crocus sativus*, *Cuminum cyminum*, *Curcuma amada*, *Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria*, *Cymbopogon citratus*, *Cymbopogon martini*, *Cyperus rotundus*, *Cyperus scariosus*, *Daemonorops draco*, *Datura metel*, *Didymocarpus pedicellata*, *Dolichos biflorus*, *Dysoxylum binectariferum*, *Eclipta alba*, *Elettaria cardamomum*, *Embelia ribes*, *Emblica officinalis*, *Eugenia*

jambolana, Evolvulus alsinoides, Fagonia cretica, Ferula assafoetida, Ficus bengalensis, Foeniculum vulgare, Garcinia cambogia, Gaultheria yunnanensis, Glycyrrhiza glabra, Gmelina arborea, Gossypium herbaceum, Gymnema sylvestre, Hajarala yahuda, Hebenaria intermedia, Hemidesmus indicus, Holarhena antidysenterica, Hordeum vulgare, Indigofera tinctoria, Inula racemosa, Ipomoea digitata, Ipomoea nil, Lavandula stoechas, Leucas cephalotes, Malaxis acuminate, Mangifera indica, Mentha piperita, Mesua ferrea, Mimusops elengi, Momordica charantia, Moringa oleifera, Mucuna pruriens, Nigella sativa, Nardostachys jatamansi, Nelumbo nucifera, Nyctanthes arbor-tristis, Ocimum sanctum, Operculina turpethum, Orchis mascula, Oroxylum indicum, Pandanus tectorius, Phyllanthus amarus, Phyllanthus niruri, Picrorhiza kurroa, Pinus roxburghii, Piper chaba, Piper longum, Piper nigrum, Pistacia integerrima, Pluchea lanceolata, Plumbago zeylanica, Polygonatum verticillatum, Pongamia pinnata, Prunus amygdalus, Pseudarthria viscid, Psoralea corylifolia, Pterocarpus marsupium, Pterocarpus santalinus, Pueraria tuberosa, Punica granatum, Putranjiva roxburghii, Quercus infectoria, Raphanus sativus, Rauwolfia serpentina, Ricinus communis, Rosa centifolia, Rosa damascena, Roscoea alpina, Rubia cordifolia, Rumex maritimus, Salvadoria persica, Santalum album, Sapindus trifoliatus, Saraca asoca, Saraca indica, Saussurea lappa, Saxifraga ligulata, Sesamum indicum, Sida cordifolia, Solanum indicum (sin. Solanum anguivi), Solanum nigrum, Solanum xanthocarpum, Sphaeranthus indicus, Stereospermum suaveolens, Strychnos nuxvomica, Swertia chirata, Symplocos crataegoides (sin. Symplocos paniculata), Syzygium aromaticum, Syzygium cumini, Tamarix gallica, Terminalia arjuna, Terminalia belerica, Terminalia chebula Retz, Thymus vulgaris, Tinospora cordifolia, Trachyspermum ammi, Tribulus terrestris, Trigonella foenum-graecum, Uraria lagopoides, Valeriana officinalis, Valeriana wallichii, Vanda roxburghii, Vernonia cinerea, Viola odorata, Vitex negundo, Withania somnifera, Zingiber officinale.

En modalidades adicionales, un ligando del receptor del sabor amargo es agmatina o (4-aminobutil)guanidina. En una modalidad de la invención, un ligando del receptor del sabor amargo es metformina o una sal de la misma.

25 Metformina

La metformina tiene baja biodisponibilidad en términos de concentraciones sanguíneas circulantes en comparación con muchos otros fármacos administrados por vía oral. Por ejemplo, se informa que la metformina tiene una biodisponibilidad promedio del 30 % al 60 %, mientras que muchas moléculas comparativamente pequeñas tienen una biodisponibilidad superior al 60 %. Ver, por ejemplo, Tucker y otros, "Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus" Br. J. Clin. Pharmacol. 1981, 12(2) 235-246. Se ha informado que la administración de metformina aumenta la liberación de GLP-1 desde las células L ubicadas en el intestino. Sin embargo, la liberación de GLP-1 desde las células L (y la activación de las células enteroendocrinas) se desencadena por las señales luminales sobre el aspecto epitelial del intestino. No existen ejemplos conocidos de señales circulantes o transmitidas por la sangre que puedan activar las células enteroendocrinas para liberar su contenido hormonal. Por lo tanto, se contempla que la metformina provoca la activación de las células enteroendocrinas (por ejemplo, al unirse a un receptor del sabor amargo en la célula L u otra célula enteroendocrina), lo que incluye la liberación de GLP-1 desde las células L a través de una interacción con el aspecto luminal o epitelial de las células L, no por su presencia en la circulación plasmática per se.

40 En la presente descripción, en ciertas modalidades, se proporcionan composiciones de metformina o una sal de la misma adaptadas para su suministro a células enteroendocrinas, lo que incluye las células L, en el intestino, distal del duodeno para minimizar la absorción al plasma de la metformina en un sujeto para su uso en un método de tratamiento de trastornos del metabolismo de la glucosa. En otras modalidades, las composiciones de metformina o una sal de la misma minimizan los niveles de Cmáx y/o AUC plasmáticos de metformina. En otras modalidades, las composiciones de metformina o una sal de la misma tienen niveles insignificantes de absorción al plasma, Cmáx y/o AUC de metformina. En otras modalidades, los niveles de Cmáx y/o AUC de metformina se consideran subterapéuticos para las composiciones descritas en comparación con los niveles de Cmáx y/o AUC informados de formulaciones de metformina conocidas. Los niveles de Cmáx y/o AUC plasmáticos de metformina insignificantes o subterapéuticos incluyen 50 %, 40 %, 30 %, 20 % y 10 % de los niveles de Cmáx y/o AUC informados de formulaciones de metformina conocidas (por ejemplo, GLUMETZA, GLUCOPHAGE, GLUCOPHAGE XR, RIOMET, FORTAMET, OBIMET, GLUFORMIN, DIANBEN, DIABEX, DIAFORMIN, Metformina IR, Metformina SR y similares). Por ejemplo, una formulación conocida de metformina de liberación prolongada, GLUMETZA, tiene valores medios de Cmáx que son 473 ± 145 , 868 ± 223 , 1171 ± 297 y 1630 ± 399 ng/ml para dosis únicas de 500, 1000, 500 y 2500 mg, respectivamente. Para el AUC, los valores medios de GLUMETZA son 3501 ± 796 , 6705 ± 1918 , 9299 ± 2833 y 14161 ± 4432 ng·h/ml para dosis únicas de 500, 1000, 1500 y 2500 mg, respectivamente (etiqueta del producto GLUMETZA).

60 En modalidades adicionales, las composiciones de metformina o una sal de la misma tienen una biodisponibilidad promedio reducida. La biodisponibilidad promedio reducida, en algunas modalidades, es una biodisponibilidad promedio más baja en comparación con una formulación de metformina de liberación inmediata que tiene una cantidad equivalente de metformina. En otras modalidades, la biodisponibilidad promedio reducida es cuando la biodisponibilidad promedio es inferior al 30 %, inferior al 25 %, inferior al 15 %, inferior al 10 % e inferior al 5 %. En ciertos casos, la biodisponibilidad promedio es inferior al 15 %.

Para lograr estos efectos, el suministro de metformina se diseña para una liberación modificada que, por ejemplo, se retiene en el tracto gastrointestinal, se adhiere a la luz o capa epitelial del estómago y/o los intestinos y/o libera dosis de metformina en cantidades que minimizan la absorción al plasma. El suministro de metformina a las células enteroendocrinas se realiza a través de cualquier método conocido, lo que incluye, por ejemplo, vía oral, rectal,

- 5 sonda nasogástrica, inyección parenteral, tal como inyección intestinal intraluminal. En algunos casos, el suministro es por vía oral. El suministro oral de composiciones de metformina se describe en la sección de formulaciones de liberación modificada e incluye sistemas de liberación programada, recubrimientos entéricos y sistemas dependientes del pH, sistemas gastrorretentivos, sistemas flotantes, sistemas bioadhesivos, sistemas de hinchamiento y similares. En algunas modalidades, las composiciones de metformina descritas en la presente
- 10 descripción utilizan un sistema multicomponente donde la metformina se suministra a varios lugares del tracto gastrointestinal tales como el yeyuno, íleon, intestino inferior o combinaciones de los mismos después de la administración. Por ejemplo, una composición de metformina puede suministrarse al estómago y al intestino delgado mediante el uso de componentes de liberación inmediata y de liberación programada o retardada (entérica). Los sistemas multicomponente de composiciones de metformina pueden estar en formas de dosificación unitarias tales
- 15 como comprimidos bi, tri o multicapas o formas de múltiples partículas tales como microcomprimidos encapsulados o como formas de dosificación separadas, por ejemplo, comprimidos separados tomados juntos o en un intervalo periódico.

20 En algunas modalidades, una composición de metformina o una sal de la misma adaptada para el suministro a células enteroendocrinas comprende dos componentes para el suministro de metformina, donde el primer componente es de liberación inmediata y el segundo componente es de liberación inmediata o liberación programada cubierto con un recubrimiento entérico. Entonces el primer componente, por ejemplo, libera metformina en aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos o aproximadamente 30 minutos. El segundo componente libera después de un inicio de un pH deseado, debido al recubrimiento entérico.

25 Los pH contemplados incluyen aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,5 y aproximadamente pH 7,0. Después de un inicio de un pH deseado, el segundo componente comienza a liberar. Los segundos componentes que comprenden liberación inmediata de metformina en aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos o aproximadamente 30 minutos después del inicio del pH deseado, mientras que los segundos componentes comprenden la liberación programada, prolongada o lenta en el curso de un período de tiempo más largo, tal como aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas o aproximadamente 8 horas. El sistema de suministro de metformina de dos componentes ilustrativo puede ser, en algunas modalidades, un comprimido bicapa. Se contemplan tres, cuatro y componentes adicionales dentro de las modalidades. Por ejemplo, un tercer o cuarto componente puede incluir un

35 componente gastrorretentivo o uno que suministra y libera metformina específicamente al intestino inferior.

Para las composiciones que comprenden metformina o una sal de la misma, las dosis de metformina pueden variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 o aproximadamente 100 mg o aproximadamente 500 mg por día.

40 En algunos casos, la dosis de metformina o una sal de la misma es aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 1500 aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 10 mg o aproximadamente 1 mg por día. En algunas modalidades, la dosis de metformina o una sal de la misma es inferior a 400 mg. En algunas modalidades, la dosis de metformina o una sal de la misma es 250 mg.

50 Las sales de metformina incluyen, pero no se limitan a, hidrocloruro, fosfato, sulfato, hidrobromuro, salicilato, maleato, benzoato, succinato, etanosulfonato, fumarato, glicolato, pamoato, oratato, acetato, isobutirato, acetilsalicilato, ácido nicotínico, adamantoato, zinc-clorofilina, ácido carboxílico, ácido benzoico, ácido dicloroacético, teofilina-7-acetato, clofibrito, tartato, oxalato, tanato y sales de ácido hidroxílico. En ciertos casos, la sal de metformina es hidrocloruro de metformina.

55 Las composiciones de metformina o una sal de la misma adaptadas para el suministro a células enteroendocrinas, en algunas modalidades, se administran o combinan con agentes adicionales, tales como agentes antiobesidad y/o antidiabéticos descritos en la presente descripción. Los agentes notables para combinaciones con las composiciones de metformina descritas en la presente descripción incluyen inhibidores de la DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, berberina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina y similares), tiazolidindionas (por ejemplo, pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona, troglitazona y similares), sulfonilureas (por ejemplo, glipzida, glibenclamida (gliburida), gliquidona, gliclopiramida, glimepirida, gliclazida, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y similares) y agonistas duales de PPAR (aleglitazar, muraglitazar, tesagliptazar, y similares).

Otros ligandos de receptores quimiosensoriales

65 Los ligandos no limitantes del receptor del sabor dulce incluyen azúcares metabolizados (glucosa, fructosa, etc.) y edulcorantes no metabolizados (sucralosa, aspartamo, rebaudiósidos, esteviósidos (edulcorantes naturales

extraídos de la planta de stevia), neotame, acesulfamo-K, sacarina y similares). Los ligandos del receptor del sabor dulce también pueden afectar a otros receptores quimiosensoriales. Por ejemplo, se contempla que el aspartamo desempeña un papel en las respuestas relacionadas tanto con la activación del receptor del sabor dulce como con el metabolismo de los aminoácidos. Se describen otros ligandos de receptores del sabor dulce, por ejemplo, por Kim y otros, 2002, "Highly sweet compounds of plant origin", Arch Pharm Res. 25(6):725-46 y Kinghorn y otros, 1989, "Intensely sweet compounds of natural origin", Medicinal Research Reviews 9(1):91-115. Los expertos en la técnica conocen muchos más ligandos de receptores del sabor dulce distintos de los enumerados en la presente descripción y en los manuscritos citados, y pueden identificarse aún más mediante el uso de métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente descripción. En la siguiente tabla, adaptada de Kim y otros, 2002, se enumeran ligandos de receptores del sabor dulce de origen vegetal ilustrativos.

Tipo/nombre de compuesto	Nombre de la planta	Dulzor/potencia ^a
MONO TERPENO		
Perilartina (10) ^b	<i>Perilla frutescens</i> (L.) Britton (Labiatae)	370
SESQUITERPENOS		
Bisabolanos		
(+)-Hernandulcina (11)	<i>Lippia dulcis</i> Trev. (Verbenaceae)	1500
Tipo/nombre de compuesto	Nombre de la planta	Dulzor/potencia ^a
4β-hidroxihemandulcina (12)	<i>L. dulcis</i>	N.S. ^c
Glucósido acíclico		
Mukuroziósido IIb (13)	<i>Sapindus rarak</i> DC. (Sapindaceae)	aprox. 1
DITERPENOS		
Ácido diterpénico		
Ácido 4β,11α-dimetil-1,2,3,4,5,10-hexahidro-fluoren-4α,6α-dicarboxílico (14) ^b	Pino	1300-1800 ^d
glucósidos de ent-Kaureno		
Dulcósido A (15)	<i>Stevia rebaudiana</i> (Bertoni) Bertoni (Compositae)	30
Rebaudiósido A (4)	<i>S. rebaudiana</i>	242
Rebaudiósido B (16)	<i>S. rebaudiana</i>	150
Rebaudiósido C (17)	<i>S. rebaudiana</i>	30
Rebaudiósido D (18)	<i>S. rebaudiana</i>	221
Rebaudiósido E (19)	<i>S. rebaudiana</i>	174
Rebaudiósido F (20)	<i>S. rebaudiana</i>	N.S. ^c
Rubusósido (21)	<i>Rubus suavissimus</i> S. Lee (Rosaceae)	115
Esteviolibósido (22)	<i>S. rebaudiana</i>	90
Esteviol 13-O-β-D-glucósido (23)	<i>R. suavissimus</i>	N.S. ^c
Esteviósido (5)	<i>S. rebaudiana</i>	210
Suaviósido A (24)	<i>R. suavissimus</i>	N.S. ^c
Suaviósido B (25)	<i>R. suavissimus</i>	N.S. ^c
Suaviósido G (26)	<i>R. suavissimus</i>	N.S. ^c
Suaviósido H (27)	<i>R. suavissimus</i>	N.S. ^c
Suaviósido I (28)	<i>R. suavissimus</i>	N.S. ^c
Suaviósido J (29)	<i>R. suavissimus</i>	N.S. ^c
Glucósidos de labdano		
Baiyunósido (30)	<i>Phlomis betonicoides</i> Diels (Labiatae)	500
Flomisósido I (31)	<i>P. betonicoides</i>	N.S. ^c
Gaudichaudíósido A (32)	<i>Baccharis gaudichaudiana</i> DC. (Compositae)	55
TRITERPENOS		
Glucósidos de cucurbitano		
Briodulcósido	<i>Bryonia dioica</i> Jacq. (Cucurbitaceae)	N.S. ^c
Briósido (33)	<i>B. dioica</i>	N.S. ^c
Brionósido (34)	<i>B. dioica</i>	N.S. ^c
Carnosiflósido V (35)	<i>Hemsleya carnosiflora</i> C.Y. Wu y Z.L. Chen (Cucurbitaceae)	51
Carnosiflósido VI (36)	<i>H. carnosiflora</i>	77
Mogrósido IV (37)	<i>Siraitia grosvenorii</i> (Swingle) Lu y Zhang (Cucurbitaceae)	233-392 ^d
Mogrósido V (2)	<i>S. grosvenorii</i>	250-425 ^d
1,1-oxomogrósido V (38)	<i>Siraitia siamensis</i> Craib (Cucurbitaceae)	N.S. ^c
Escandenósido R6 (39)	<i>Hemsleya panacis-scandens</i> C.Y. Wu y Z.L. Chen (Cucurbitaceae)	54

Continuación

	Tipo/nombre de compuesto	Nombre de la planta	Dulzor/potencia ^a
5	Escandenósido R11 (40)	<i>H. panacis-scandens</i>	N.S. ^c
	Siamenósido I (41)	<i>Siraitia grosvenorii, S. siamensis</i>	563
	Tipo/nombre de compuesto	Nombre de la planta	Dulzor/potencia ^a
10	Glucósidos de cicloartano		
	Abrusósido A (42)	<i>Abrus precatorius</i> L.; <i>A. fruticulosus</i> Wall y W. y A. (Leguminosae)	30
	Abrusósido B (43)	<i>A. precatorius, A. fruticulosus</i>	100
	Abrusósido C (44)	<i>A. precatorius; A. fruticulosus</i>	50
	Abrusósido D (45)	<i>A. precatorius; A. fruticulosus</i>	75
	Abrusósido E (46)	<i>A. precatorius</i>	N.S. ^c
15	Glucósidos de dammarano		
	Ciclocariósido A (47)	<i>Cyclocarya paliurus</i> (Batal.) Iljinck (Juglandaceae)	200
	Ciclocariósido I (48)	<i>C. paliurus</i>	250
	Gipenósido XX (49)	<i>Gynostemma pentaphyllum</i> Makino (Cucurbitaceae)	N.S. ^c
20	Glucósidos de oleanano		
	Albiziasaponina A (50)	<i>Albizia myriophylla</i> Benth. (Leguminosae)	5
	Albiziasaponina B (51)	<i>A. myriophylla</i>	600
	Albiziasaponina C (52)	<i>A. myriophylla</i>	N.S. ^c
	Albiziasaponina D (53)	<i>A. myriophylla</i>	N.S. ^c
	Albiziasaponina E (54)	<i>A. myriophylla</i>	N.S. ^c
25	Apiogliciricina (55)	<i>Glycyrrhiza inflata</i> Batal. (Leguminosae)	300
	Arabogliciricina (56)	<i>G. inflata</i>	150
	Gliciricina (1)	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Leguminosae)	93-170 ^d
	Periandrina I (57)	<i>Periandra dulcis</i> Mart.; <i>P. mediterranea</i> (Vell.) Taub. (Leguminosae)	90
30	Periandrina II (58)	<i>P. dulcis, P. mediterranea</i>	95
	Periandrina III (59)	<i>P. dulcis, P. mediterranea</i>	92
	Glucósidos de oleanano		
	Periandrina IV (60)	<i>P. dulcis, P. mediterranea</i>	85
	Periandrina V (61)	<i>P. dulcis</i>	220
35	Glucósidos de secodammarano		
	Pterocariósido A (62)	<i>Pterocarya paliurus</i> Batal. (Juglandaceae)	50
	Pterocariósido B (63)	<i>P. paliurus</i>	100
	SAPONINAS ESTEROIDALES		
40	Osladina (64)	<i>Polypodium vulgare</i> L. (Polypodiaceae)	500
	Polipodósido A (65)	<i>Polypodium glycyrrhiza</i> DC. Eaton (Polypodiaceae)	600
	Polipodósido B (66)	<i>P. glycyrrhiza</i>	N.S. ^c
	Telosmósido A ₈ (67)	<i>Telosma procumbens</i> (Hence) Merr. (Asclepiadaceae)	N.S. ^c
	Telosmósido A ₉ (68)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
45	Telosmósido A ₁₀ (69)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
	Telosmósido A ₁₁ (70)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
	Telosmósido A ₁₂ (71)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
	Telosmósido A ₁₃ (72)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
50	Telosmósido A ₁₄ (73)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
	Telosmósido A ₁₅ (74)	<i>T. procumbens</i>	1000
	Telosmósido A ₁₆ (75)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
	Tipo/nombre de compuesto	Nombre de la planta	Dulzor/potencia ^a
	Telosmósido A ₁₇ (76)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
	Telosmósido A ₁₈ (77)	<i>T. procumbens</i>	N.S. ^c
55	FENILPROPANOIDES		
	trans-Anetol (78) ^f	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. (Umbelliferae) <i>Illicium verum</i> Hook F. (Illiaceae) <i>Myrrhis odorata</i> Scop. (Umbelliferae) <i>Osmorhiza longistylis</i> DC. (Umbelliferae) <i>Piper marginatum</i> Jacq. (Piperaceae) <i>Tagetes filifolia</i> Lag. (Compositae)	13
60	Trans-cinamaldehído (79)	<i>Cinnamomum osmophloeum</i> Kanehira (Lauraceae)	50
	DIHIDROISOCOUMARINA		
	Filodulcina ^g (3)	<i>Hydrangea macrophylla</i> Seringe var. <i>thunbergii</i> (Siebold) Makino (Saxifragaceae)	400
65	FLAVONOVIDES		
	Glucósidos de dihidrochalcona		

Continuación

	Tipo/nombre de compuesto	Nombre de la planta	Dulzor/potencia ^a
5	Glicifilina (80)	<i>Smilax glycyphyllea</i> Sm. (Liliáceas)	N.S. ^c
	Naringina dihidrochalcona ^c (81)	<i>Citrus paradisi</i> Macfad. (Rutaceae)	300
	Neohesperidina dihidrochalcona ^c (82)	<i>Citrus aurantium</i> L.	1000
	Florizina (83)	<i>Symplocos lancifolia</i> Sieb. Et Zucc. (Symplocaceae)	N.S. ^c
10	Trilobatina (84)	<i>Symplocos microcalyx</i> Hayata	N.S. ^c
	Dihidroflavonoles y glucósidos de dihidroflavonoles		
15	3-acetoxi-5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavanona (85)	<i>Aframomum hanburyi</i> K. Schum. (Zingiberaceae)	N.S. ^c
	2R,3R-(+)-3-acetoxi-5-7-4'-trihidroxiflavanona (86)	<i>A. hanburyi</i>	N.S. ^c
20	3-O-acetato 4'-metil éter de dihidroqueracetina ^c (87)	<i>Tessaria dodoneifolia</i> (Hook. & Arn.) Cabrera (Compositae)	400
	3-O-acetato de (2R,3R)-dihidroqueracetina (88)	<i>T. dodoneifolia</i> ; <i>Hymenoxys turneri</i> K. Parker (Compositae)	80
25	(2R,3R)-2,3-dihidro-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6-metoxi-3-O-acetilflavonol (89)	<i>H. turneri</i>	25
	(2R,3R)-2,3-dihidro-5,7,3',4'-tetrahidroxi-6-metoxiflavanol (90)	<i>H. turneri</i>	15
30	(2R,3R)-2,3-dihidro-5,7,3',4'-trihidroxi-6-metoxi-3-O-acetilflavonol (91)	<i>H. turneri</i>	20
	Huangquiósido E. (92)	<i>Engelhardtia chrysolepis</i> Hance (Juglandaceae)	N.S. ^c
35	Neoastilbina (93)	<i>E. chrysolepis</i>	N.S. ^c
	PROANTOCIANIDINAS		
40	Cinamtanina B-1 (94)	<i>Cinnamomum sieboldii</i> Meisner (Lauraceae)	N.S. ^c
	Cinamtanina D-1 (95)	<i>C. sieboldii</i>	N.S. ^c
45	Selligueain A (96)	<i>Selliguea feei</i> Bory (Polypodiaceae)	35
	Tipo/nombre de compuesto	Nombre de la planta	Dulzor/potencia ^a
50	Sin nombre (97)	Arachniodes sporadosora Nakaike; <i>A. exilis</i> Ching (Aspidiaceae)	N.S. ^c
	Sin nombre (98)	<i>A. sporadosora</i> ; <i>A. exilis</i>	N.S. ^c
BENZO [b] INDENO [1,2-d] PIRANO			
55	Hematoxilina (99)	<i>Haematoxylon campechianum</i> L. (Leguminosae)	120
	AMINOÁCIDOS		
60	Monatina (100)	<i>Schlerochiton ilicifolius</i> A. Meeuse (Acanthaceae)	1200-1400 ^d
	PROTEINAS		
65	Brazeína	<i>Pentadiplandra brazzeana</i> Baillon (Pentadiplandraceae)	2000
	Curculina	<i>Curculigo latifolia</i> Dryand. (Hypoxidaceae)	550
70	Mabinlina	<i>Capparis masaikai</i> Lev. (Capparidaceae)	N.S. ^c
	Monelina	<i>Dioscoreophyllum cumminsii</i> (Stapf) Diels. (Menispermaceae)	3000
75	Pentadina	<i>Pentadiplandra brazzeana</i> Baillon (Pentadiplandraceae)	500
	PROTEINAS		
80	Taumatina	<i>Thaumatococcus danielli</i> (Bennett) Benth. (Marantaceae)	1600
	^a Valores de dulzor relativo sobre una base de comparación en peso con respecto a la sacarosa (= 1,0)		
85	^b Derivado semisintético de producto natural.		
	^c N.S. = Potencia de dulzor no dada.		
90	^d El dulzor relativo varió con la concentración de sacarosa.		
	^e Anteriormente llamado <i>Momordica grosvenorii</i> Swingle y <i>Thladiantha grosvenorii</i> (Swingle) C. Jeffrey (Kinghorn y Kennelly, 1995).		
95	^f Identificado como un constituyente de sabor dulce de estas seis especies. Sin embargo, este compuesto tiene una distribución más amplia en el reino vegetal.		
	^g La planta de origen puede triturarse o fermentarse para generar filodulicina		

Los expertos en la técnica conocen muchos más ligandos de receptores quimiosensoriales además de los enumerados en la presente descripción y los manuscritos citados, y todavía pueden identificarse más mediante el uso de métodos conocidos en la técnica y descritos en la presente descripción.

- Como se describe en la presente descripción, un ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado, por ejemplo, una sustancia sápida, se administra sola. En ciertos casos, la administración de uno o más ligandos quimiosensoriales no metabolizados puede dar como resultado la modulación de una hormona descrita en la presente descripción. Por ejemplo, la sacralosa se administra sola o de conjunto con sacarina.
- 5 Un(os) ligando(s) de receptores quimiosensoriales no metabolizado(s) puede(n) administrarse conjuntamente con un(os) ligando(s) de receptores quimiosensoriales metabolizado(s), por ejemplo, un metabolito. Por ejemplo, una combinación de sustancia sápida del receptor del sabor dulce y un metabolito afín podría ser sacralosa y glucosa. Otros ligandos del receptor del sabor dulce metabolizados incluyen, pero no se limitan a, fructosa y galactosa.
- 10 La combinación de un ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado (por ejemplo, una sustancia sápida) con un ligando de receptores quimiosensoriales metabolizado (por ejemplo, un metabolito) puede en algunos casos potenciar la modulación resultante de una hormona. La combinación de un ligando no metabolizado para un receptor con un ligando metabolizado para un receptor diferente puede mejorar la modulación resultante de la expresión hormonal. Por lo tanto, estimular las células L con diferentes combinaciones de ligandos no metabolizados y ligandos metabolizados da como resultado diferentes perfiles de expresión hormonal. Ciertos perfiles son más convenientes, en dependencia de la afección a tratar o incluso del individuo en particular a tratar.
- 15 Los efectos deseados sobre el tratamiento de una afección o la modulación de las concentraciones de hormonas pueden adaptarse al tipo y cantidad de ligandos de receptores quimiosensoriales administrados a un sujeto. Como se describe en la presente descripción, pueden administrarse a un sujeto dos ligandos de receptores quimiosensoriales, tres ligandos de receptores quimiosensoriales, cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales, cinco ligandos de receptores quimiosensoriales o seis o más ligandos de receptores quimiosensoriales. Cuando se administran múltiples ligandos a un sujeto, los ligandos pueden estar en la misma o en diferentes composiciones.
- 20 25 Múltiples ligandos de receptores quimiosensoriales pueden dirigirse cada uno a diferentes tipos de receptores o muchos o todos los ligandos pueden dirigirse a un tipo de receptor. Por ejemplo, en una composición de cinco ligandos de receptores quimiosensoriales, tres ligandos pueden dirigirse al receptor del sabor dulce, un ligando al receptor del sabor amargo y un ligando al receptor del sabor umami.
- 30 35 En la mayoría de los sistemas de células endocrinas (por ejemplo, la célula beta del islote de Langerhans), para que se produzca un nivel de secreción apropiado de una hormona, la célula necesita detectar el estímulo (en el caso de la célula beta, glucosa), y en el caso de la liberación hormonal impulsada por los nutrientes, se requiere el metabolismo del nutriente detectado para la activación secretora completa. Se reconoce que tanto la detección como el metabolismo pueden provocar la liberación secretora de hormonas. Por ejemplo, en el caso del calcio, que no es un nutriente, la detección es suficiente para la liberación de la hormona paratiroides. Por lo tanto, para la activación enteroendocrina completa puede ser importante que un nutriente tanto se detecte por el receptor del gusto apropiado como que se metabolice.
- 40 Como se describe en la presente descripción, el agonismo del receptor del sabor dulce se logrará mediante la administración conjunta de una composición que comprende un agonista del receptor del sabor dulce (por ejemplo, sacralosa, aspartamo o esteviosido, etc.) y una cantidad de D-glucosa, por ejemplo, entre 0,1 y 10 mg/kg/min. En dependencia de la hormona de interés, la administración conjunta puede producir un efecto más pronunciado sobre la liberación hormonal que ya sea la sustancia sápida o la glucosa solos.
- 45 50 Como se describe en la presente descripción, se administra un modificador del receptor quimiosensorial con un ligando del receptor quimiosensorial para alterar o cambiar la actividad de un receptor hacia el ligando. Puede administrarse un potenciador del receptor quimiosensorial con un ligando del receptor quimiosensorial para mejorar, potenciar o multiplicar el efecto del ligando. Por ejemplo, puede administrarse un potenciador del receptor del sabor dulce con un ligando del receptor del sabor dulce, por ejemplo, sacarina, para aumentar la potencia del dulzor y/o mejorar la modulación hormonal. En ciertos casos, los modificadores y/o potenciadores se administran antes de la administración de un ligando de receptores quimiosensoriales que mejora, potencia o multiplica el efecto del ligando. En otros casos, se administran modificadores y/o potenciadores con un ligando de receptores quimiosensoriales juntos para mejorar, potenciar o multiplicar el efecto del ligando. Puede administrarse un potenciador del receptor quimiosensorial junto con el alimento o antes del alimento. El alimento sirve como fuente de ligandos de receptores quimiosensoriales que pueden tener sus efectos mejorados, potenciados o multiplicados. Por ejemplo, puede administrarse un potenciador del receptor del sabor dulce antes de la ingestión de un alimento dulce tal como una barra de chocolate. En otro ejemplo no limitante, las formulaciones sólidas orales descritas en la presente descripción (por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas y similares) pueden recubrirse con potenciadores del receptor del sabor umami, tales como IMP (monofosfato de inosina) para potenciar el efecto de un alimento sabroso en los receptores del sabor umami en el intestino. Los potenciadores del receptor del sabor umami también pueden formularse en forma de gránulos o polvo. La modulación y potenciación de los receptores quimiosensoriales por moduladores y potenciadores puede producir un efecto más pronunciado sobre la liberación hormonal que por un receptor quimiosensorial o por alimentos solos.
- 55 60 65 Los moduladores y potenciadores pueden ser específicos de un tipo de quimiorreceptor y/o de múltiples tipos de quimiorreceptores. Los moduladores y potenciadores de quimiorreceptores específicos pueden incluir, pero no se

limitan a, moduladores y potenciadores del receptor del sabor umami, moduladores y potenciadores del receptor del sabor dulce, moduladores y potenciadores del receptor del sabor amargo, moduladores y potenciadores del receptor del sabor de las grasas, moduladores y potenciadores del receptor del sabor de ácidos biliares, moduladores y potenciadores del receptor del sabor ácido, y similares.

- 5 Un potenciador del receptor del sabor amargo puede seleccionarse de los compuestos potenciadores descritos en la presente descripción o conocidos en la técnica. Los potenciadores del receptor del sabor amargo incluyen, pero no se limitan a, ligandos del receptor del sabor dulce en cantidades sub-amargas, es decir, cantidades que no provocan una respuesta del sabor amargo. Un potenciador del receptor del sabor amargo puede ser una sal de plata. Las sales de plata incluyen acetato de plata y lactato de plata.
- 10

Identificación de ligandos de receptores quimiosensoriales

15 Pueden usarse varios ensayos conocidos en la técnica y descritos en la bibliografía para analizar la transducción del sabor. Por ejemplo, la patente de EE. UU. núm. 7,105,650, describe ensayos de unión in vitro, ensayos de polarización de fluorescencia, ensayos de alto rendimiento en estado sólido y solubles, ensayos basados en ordenador, ensayos de unión basados en células y ensayos que usan animales transgénicos que expresan receptores gustativos.

- 20 Las células o membranas celulares gastrointestinales humanas pueden usarse para probar compuestos que interactúan con proteínas de señalización del gusto y/o hormonas proteicas gastrointestinales, neurotransmisores o mediadores solubles involucrados en el metabolismo, la digestión o el apetito, ya sea directa o indirectamente, por ejemplo, sustancias sápidas, activadores, inhibidores, potenciadores, estimuladores, agonistas, antagonistas, moduladores e imitadores. Pueden usarse ensayos para la modulación del gusto, en donde la(s) proteína(s) de señalización del gusto y/o la(s) hormona(s) proteicas gastrointestinales, neurotransmisor(es) o mediador(es) soluble(s) involucrado(s) en el metabolismo, la digestión o el apetito actúan como una(s) molécula(s) informadora(s) directa(s) o indirecta(s) para el efecto de un compuesto sobre la transducción de señales. Las células gastrointestinales humanas o sus membranas pueden usarse para dichos ensayos, por ejemplo, para medir o detectar cambios en las concentraciones de una o más proteínas de señalización del gusto y/o una o más hormonas proteicas gastrointestinales, neurotransmisores o mediadores solubles sintetizados o secretados por la célula, o para detectar o medir cambios en el potencial de membrana, flujo de corriente, flujo de iones, transcripción, fosforilación, desfosforilación, transducción de señales, interacciones receptor-ligando, concentraciones de segundo mensajero, etc.
- 25
- 30
- 35 Puede identificarse un modulador de la transducción del gusto al poner en contacto una célula gastrointestinal humana o su membrana con un compuesto de prueba, en donde la célula o membrana comprende una o más proteínas de señalización del gusto, y evaluar el efecto del compuesto sobre la transducción del gusto. Las células gastrointestinales humanas o sus membranas pueden usarse en un ensayo indicador indirecto para detectar si un compuesto de prueba afecta la transducción del gusto y/o la transducción de señales de una o más hormonas proteicas gastrointestinales, neurotransmisores o mediadores solubles implicados en el metabolismo (ver, por ejemplo, Mistili y Spector, 1997, *Nature Biotechnology*, 15, 961-64).

- 40
- 45 Las células gastrointestinales o sus membranas pueden usarse para analizar la unión de un compuesto de prueba que afecta la transducción de señales mediante el estudio, por ejemplo, de cambios en las características espectroscópicas (por ejemplo, fluorescencia, absorbancia, índice de refracción) o las propiedades hidrodinámicas (por ejemplo, forma), cromatográficas o de solubilidad. Las células gastrointestinales humanas o sus membranas pueden usarse para examinar el efecto de un compuesto sobre las interacciones entre un receptor y una proteína G. Por ejemplo, puede examinarse la unión de una proteína G a un receptor o la liberación de la proteína G del receptor. En ausencia de GTP, un activador conducirá a la formación de un complejo compacto de las tres subunidades de la proteína G con el receptor. Este complejo puede detectarse de diversas formas, como se indicó anteriormente. Dicho ensayo puede modificarse para buscar inhibidores de la transducción del gusto o inhibidores de la transducción de señales de una o más hormonas proteicas gastrointestinales, neurotransmisores o mediadores solubles. Por ejemplo, podría añadirse un activador al receptor y a la proteína G en ausencia de GTP de manera que se forme un complejo compacto, que después podría tamizarse en busca de inhibidores mediante el estudio de la disociación del complejo receptor-proteína G. En presencia de GTP, la liberación de la subunidad alfa de la proteína G de las otras dos subunidades de la proteína G sirve como criterio de la activación.
- 50
- 55

- 60 Una proteína G activada o inhibida influirá a su vez en las etapas posteriores de la ruta de transducción de señales, lo que afecta, por ejemplo, las propiedades de las enzimas, canales y otros efectores objetivo. Los ejemplos de etapas aguas abajo incluyen la activación de GMPc fosfodiesterasa por la transducina en el sistema visual, adenilil ciclase por la proteína G estimulante, fosfolipasa C por Gq y otras proteínas G afines, y modulación de diversos canales por Gi y otras proteínas G. En algunas modalidades, las células gastrointestinales humanas o sus membranas pueden usarse para examinar el efecto de un compuesto en etapas intermedias de transducción de señales, tales como la generación de diacilglicerol e IP3 por la fosfolipasa C y, a su vez, la movilización del calcio por IP3. En algunas modalidades, el compuesto puede actuar directamente sobre, por ejemplo, la proteína G, lo que afecta indirectamente los eventos aguas abajo. En algunas modalidades, el compuesto puede afectar directamente
- 65

al efecto aguas abajo. Para una revisión general y métodos para analizar la transducción de señales gustativas y la transducción de señales de hormonas proteicas gastrointestinales, ver, por ejemplo, *Methods in Enzymology*, vols. 237 y 238 (1994) y volumen 96 (1983); Bourne y otros, *Nature*, 10, 117-27 (1991); Bourne y otros, *Nature*, 348, 125-32 (1990); Pitcher y otros, *Annu. Rev. Biochem.*, 67, 653-92 (1998); Brubaker y otros, *Receptors Channels*, 8, 179-88 (2002); Kojima y otros, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2, 665-68 (2002); Bold y otros, *Arch Surg.*, 128, 1268-73 (1993).

5 Los efectos de los compuestos sobre los polipéptidos de señalización del gusto y/o las hormonas proteicas gastrointestinales, los neurotransmisores o los mediadores solubles pueden examinarse mediante la realización de los ensayos descritos en la presente descripción y conocidos en la técnica. Cualquier cambio fisiológico adecuado 10 que afecte a estas vías de señalización puede usarse para evaluar la influencia de un compuesto en las células.

15 Los efectos de los compuestos sobre la transducción de señales en cualquiera de los ensayos anteriores pueden detectarse o medirse de diversas formas. Por ejemplo, pueden detectarse o medirse efectos tales como liberación del transmisor, liberación de hormonas, cambios transcripcionales en marcadores genéticos conocidos y no caracterizados (por ejemplo, transferencias Northern), cambios en el metabolismo celular tales como crecimiento 20 celular o cambios de pH, flujo de iones, fosforilación, desfosforilación y cambios en segundos mensajeros intracelulares tales como Ca^{2+} , IP3, DAG, PDE, GMPc o AMPc. Los cambios en las concentraciones del segundo mensajero pueden medirse opcionalmente mediante el uso de, por ejemplo, colorantes indicadores de Ca^{2+} fluorescentes y obtención de imágenes fluorométricas.

25 20 En algunas modalidades, los efectos de un compuesto sobre los receptores acoplados a proteína G pueden medirse mediante el uso de células que se cargan con colorantes sensibles a iones o al voltaje, que informan sobre la actividad del receptor. Los ensayos que examinan la actividad de dichas proteínas también pueden usar agonistas y antagonistas conocidos para otros receptores acoplados a proteína G como controles negativos o positivos para 30 evaluar la actividad de un compuesto de prueba. Para identificar compuestos moduladores, los cambios en el nivel de iones en el citoplasma o el voltaje de la membrana pueden monitorearse mediante el uso de un indicador fluorescente del voltaje de membrana o sensible a iones, respectivamente. Entre los indicadores sensibles a iones y las sondas de voltaje que pueden emplearse se encuentran los vendidos por Molecular Probes o Invitrogen. Para los 35 receptores acoplados a proteína G, pueden usarse proteínas G laxas tales como Ga15 y Ga16 en el ensayo de elección (Wilkie y otros, 1991, *PNAS* 88, 10049-53). Dichas proteínas G laxas permiten el acoplamiento de una amplia gama de receptores.

40 35 Los efectos de un compuesto pueden medirse mediante el cálculo de los cambios en las concentraciones de iones calcio citoplasmáticos. En algunas modalidades, las concentraciones de segundos mensajeros tales como IP3 pueden medirse para evaluar la función del receptor acoplado a proteína G (Berridge e Irvine, 1984, *Nature*, 312, 315-21). Las células que expresan dichos receptores acoplados a proteína G pueden exhibir un aumento de las 45 concentraciones de calcio citoplasmático como resultado de la contribución tanto de las reservas intracelulares como a través de la activación de los canales iónicos, en cuyo caso puede ser conveniente, aunque no necesario, realizar dichos ensayos en tampón sin calcio, opcionalmente suplementado con un agente quelante tal como EGTA, para 50 distinguir la respuesta de fluorescencia resultante de la liberación de calcio de las reservas internas.

55 45 Los efectos de un compuesto pueden medirse mediante la determinación de la actividad de proteínas que, cuando se activan, dan como resultado un cambio en el nivel de nucleótidos cílicos intracelulares, por ejemplo, AMPc o GMPc, al activar o inhibir enzimas tales como la adenilil ciclasa. Existen canales iónicos controlados por nucleótidos cílicos, por ejemplo, canales de células de fotorreceptores de bastones y canales de neuronas olfativas que son 50 permeables a los cationes tras la activación por unión de AMPc o GMPc (ver, por ejemplo, Altenhofen y otros, 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 9868-72 y Dhallan y otros, 1990, *Nature*, 347, 184-87). En los casos donde la activación de la proteína da como resultado una disminución de los niveles de nucleótidos cílicos, puede ser preferible exponer las células a agentes que aumentan los niveles de nucleótidos cílicos intracelulares, por ejemplo, forskolina, antes de añadir un compuesto a las células en el ensayo.

60 55 Los efectos de un compuesto pueden medirse mediante el cálculo de los cambios en los niveles de AMPc o GMPc intracelulares mediante el uso de inmunoensayos o bioensayos (Simon, 1995, *J. Biol. Chem.*, 270, 15175-80; Felley-Bosco y otros, 1994, *Am. J. Resp. Cell y Mol. Biol.*, 11, 159-64; y la patente de EE. UU. núm. 4,115,538), o al examinar la hidrólisis del fosfatidil inositol (PI) de acuerdo con, por ejemplo, la patente de EE. UU. núm. 5,436,128.

65 60 Los niveles de transcripción también pueden calcularse por la transcripción. La célula humana o su membrana que contiene la proteína de interés pueden ponerse en contacto con un compuesto durante un tiempo suficiente para efectuar cualquier interacción, y después se mide el nivel de expresión génica. La cantidad de tiempo para efectuar dichas interacciones puede determinarse empíricamente, por ejemplo, tal como al ejecutar un curso de tiempo y medir el nivel de transcripción en función del tiempo. La cantidad de transcripción puede medirse mediante el uso de cualquier método conocido por los expertos en la técnica como adecuado. Por ejemplo, la expresión de ARNm de la proteína de interés puede detectarse mediante el uso de transferencias Northern, o los productos polipeptídicos pueden identificarse mediante el uso de inmunoensayos o bioensayos. Alternativamente, pueden usarse ensayos basados en la transcripción que usan un gen o genes indicadores como se describe en la patente de EE. UU. núm. 5,436,128. El gen o genes informadores pueden ser, por ejemplo, cloranfenicol acetiltransferasa, luciferasa de

luciérnaga, luciferasa bacteriana, betagalactosidasa y fosfatasa alcalina. Además, la proteína de interés puede actuar como un informador indirecto mediante la unión a un segundo informador tal como una proteína verde fluorescente (ver, por ejemplo, Mistili y Spector, 1997, *Nature Biotechnology*, 15, 961-64).

- 5 La cantidad de transcripción se compara después con la cantidad de transcripción en la misma célula en ausencia de un compuesto. Alternativamente, la cantidad de transcripción puede compararse con la cantidad de transcripción en una célula sustancialmente idéntica que carece de la proteína de interés. Por ejemplo, una célula sustancialmente idéntica puede derivarse de las mismas células a partir de las cuales se preparó la célula recombinante pero que no se habían modificado mediante la introducción de ADN heterólogos. Cualquier diferencia en la cantidad de transcripción indica que un compuesto ha alterado de alguna manera la actividad de la proteína de interés. En algunas modalidades, se administra un compuesto en combinación con un agonista o antagonista de la transcripción conocido, para determinar si un compuesto puede alterar la actividad del agonista o antagonista.

- 10 Los compuestos probados pueden ser cualquier compuesto químico pequeño, o un material o entidad biológica, tal como una proteína, aminoácido, azúcar, ácido nucleico o lípido. Alternativamente, los compuestos probados pueden ser variantes de proteínas de señalización del gusto. Típicamente, los compuestos serán péptidos y moléculas químicas pequeñas. Esencialmente, puede usarse cualquier compuesto químico como ligando de receptores quimiosensoriales potencial en los ensayos de la invención, aunque con mayor frecuencia se usan compuestos disueltos en soluciones acuosas u orgánicas. Los ensayos pueden usarse para tamizar grandes bibliotecas químicas 20 al automatizar las etapas del ensayo (por ejemplo, en formatos de microtitulación en placas de microtitulación en ensayos robóticos).

Concentraciones de hormonas regionales

- 25 Las hormonas intestinales secretadas por las células enteroendocrinas se liberan desde su aspecto basolateral hacia la circulación venosa mesentérica. Por lo tanto, estas hormonas atraviesan el área de la vena porta que drena todo el flujo venoso mesentérico. Las hormonas intestinales, típicamente péptidos, también son neurotransmisores y, como tales, pueden estimular las terminaciones nerviosas aferentes que emanan del intestino y el hígado. Se reconoce bien que la CCK provoca activación vagal aferente y que sus efectos fisiológicos se deben casi 30 exclusivamente a esta activación neural. Las hormonas tales como GLP-1, oxintomodulina, PYY y GIP, y sus productos de degradación post DPP-IV pueden tener efectos fisiológicos a nivel de los nervios intestinales y pueden activar los receptores porta/vías de señalización para provocar la activación de aferentes hepáticos. Se cree que la acción de GLP-1 para provocar la secreción de insulina dependiente de la glucosa se produce predominantemente a través de la activación neural, ya que su degradación por la DPP-IV tras la liberación comienza inmediatamente, lo 35 que provoca que su vida media circulante sea inferior a 2 minutos. Además, el gradiente portal:arterial del GLP-1 es grande (>2:1), lo que hace que su función endocrina en la célula beta sea excesivamente ineficiente. Dado su gradiente portal con respecto a periférico y su acción como neurotransmisor para activar los nervios aferentes intestinales, y su papel para provocar la activación portal de los aferentes hepáticos, es plausible que las acciones fisiológicas y farmacológicas del GLP-1 puedan producirse en ausencia de grandes fluctuaciones (e incluso 40 alteraciones quizás indetectables) de las concentraciones circulantes periféricas (arteriales o venosas poshepáticas) de GLP-1. Como tal, el GLP-1 es similar a la noradrenalina, que es un neurotransmisor pero se descarga en la circulación; al igual que el GLP-1, la norepinefrina puede infundirse periféricamente para que actúe como una hormona para reproducir muchas de sus funciones fisiológicas. Por lo tanto, en algunas modalidades, las 45 composiciones proporcionadas en la presente descripción producen efectos beneficiosos sobre la glucosa en sangre y la pérdida de peso al mejorar las concentraciones portales de hormonas intestinales mientras aumentan mínimamente las concentraciones periféricas.

Combinaciones

- 50 Los ligandos de receptores quimiosensoriales pueden administrarse solos o en combinación entre sí. Pueden administrarse ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados o combinaciones de los mismos con uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales metabolizados, por ejemplo, metabolito(s). Las dosis para cada ligando de receptores quimiosensoriales (es decir, ligandos que se unen y/o modulan los receptores del sabor dulce, umami, amargo, grasa, ácido y/o ácido biliar) pueden determinarse mediante métodos descritos en la presente descripción y encontrados en los ejemplos. Las dosis de respuesta máxima y las dosis máximas toleradas pueden determinarse mediante protocolos experimentales en animales y humanos como se describe en la presente descripción y se encuentra en los ejemplos. Las dosis relativas adicionales, representadas como un por ciento de la respuesta máxima o de la dosis máxima tolerada, se obtienen fácilmente mediante los protocolos.
- 55 En un experimento de dosis-respuesta ilustrativo, los ligandos de los receptores quimiosensoriales correspondientes a cinco de los receptores quimiosensoriales (por ejemplo, sacarosa, MSG, quinina, emulsión de ácidos grasos y ácido quenodesoxicólico) y glucosa se administran individualmente en un modelo animal (por ejemplo, modelo de rata diabética u obesa) para determinar las dosis óptimas para cada ligando de receptores quimiosensoriales. Los ligandos de receptores quimiosensoriales se administran individualmente en cantidades crecientes (mg/kg/min), donde a cada sujeto se le administra una dosis establecida de mg/kg/min y la dosis se mantiene en este nivel establecido durante un período definido. Las muestras de sangre se recolectan a intervalos frecuentes (por ejemplo, 60

cada 1, 2 o 5 minutos) durante todo el período y se analizan para determinar las concentraciones de hormonas. Las hormonas analizadas incluyen CCK, GIP, GLP-1, oxintomodulina, PYY, insulina, péptido C y GLP-2. Se determinan el 50 % de la dosis de respuesta máxima y el 50 % de la dosis máxima tolerada para cada ligando de receptores quimiosensoriales.

5 Como se describe en la presente descripción, se administra al menos un ligando de receptores quimiosensoriales a una concentración que es el 50 % de la dosis de respuesta máxima, o se administra al menos un ligando de receptores quimiosensoriales a una concentración que es el 50 % de la dosis máxima tolerada. Los ligandos de receptores quimiosensoriales pueden administrarse como 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 10 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % de la respuesta máxima o la dosis máxima tolerada, incluidos todos los números enteros entre ellos.

15 Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales descritos en la presente descripción pueden administrarse mediante un intervalo de potencia establecido o límite de los ligandos de receptores quimiosensoriales a sus respectivos receptores. Por ejemplo, en la tabla antes mencionada de ligandos del receptor del sabor dulce ilustrativos de origen vegetal, la potencia del dulzor puede expresarse como dulzor relativo a una base de comparación en peso equivalente a sacarosa (=1,0). De esta forma, por ejemplo, una composición que comprende un ligando del receptor del sabor dulce puede administrarse a una dosis diaria que es de al menos 20 2000x, al menos aproximadamente 10x, al menos aproximadamente 100x, al menos aproximadamente 200x, al menos 300x, al menos aproximadamente 400x, al menos aproximadamente 500x, al menos 600x, al menos aproximadamente 700x, al menos aproximadamente 800x, al menos 900x, al menos aproximadamente 1000x, al menos aproximadamente 1500x, al menos 2000x, al menos aproximadamente 2500x, al menos aproximadamente 3000x, al menos 4000x, al menos aproximadamente 5000x, al menos 7500x, o al menos 10 000x el equivalente 25 a la potencia de dulzor de la sacarosa. Una composición que comprende un ligando del receptor del sabor dulce puede administrarse a una dosis diaria que es de aproximadamente 10x a aproximadamente 100x, 30 4000x a aproximadamente 10 000x, aproximadamente 500x a 5000x, aproximadamente 700x a 4000x o aproximadamente 1000x a aproximadamente 3000x el equivalente a la potencia de dulzor de la sacarosa. Los ligandos para otros receptores quimiosensoriales, tales como ligandos amargos, ácidos o 35 salados, pueden dosificarse de manera similar de acuerdo con una referencia de potencia amarga, ácida o salada conocida. Por ejemplo, la Escala de Magnitud Marcada permite medir la intensidad o potencia percibida de una sensación de sabor amargo o salado. Ver, por ejemplo, Green y otros, 1996, Chemical Senses 2:323-334. Esta intensidad medida puede compararse después con un estándar de referencia tal como la sal de NaCl o la quinina. La administración de la dosis puede expresarse, por ejemplo, en el suministro de al menos aproximadamente 1000x 35 la potencia de dulzor de la sacarosa, de al menos aproximadamente 2x la potencia amarga de la quinina y similares. Además, pueden usarse múltiples ligandos para un cierto receptor para lograr una dosis de potencia deseada; por ejemplo, pueden usarse dos o más ligandos dulces para lograr aproximadamente 1000x la potencia de dulzor de la sacarosa.

40 Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales descritos en la presente descripción pueden administrarse mediante medición de peso. A modo de ejemplo, los ligandos del receptor del sabor dulce, umami y amargo (por ejemplo, sucralosa, glucosa, glutamato monosódico, quinina) pueden administrarse en cantidades que varían de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, incluidos todos los números enteros entre ellos. Los ligandos del receptor del sabor graso (por ejemplo, Intralipid®) pueden administrarse como una emulsión/solución que tiene un intervalo de concentraciones de aproximadamente 0,5 - 45 aproximadamente 20 % de la solución administrada a 0,5-10 ml/min. De manera similar, los ligandos del receptor de ácidos biliares (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico o CDC) pueden administrarse como una solución que tiene un intervalo de concentraciones de aproximadamente 1 a 50 mMol con un suministro de 1-10 ml/min. Los metabolitos, lo que incluye ejemplos no limitantes tales como glucosa y glutamatos, pueden administrarse en 50 cantidades que varían de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg, incluidos todos los números enteros entre ellos.

55 La administración de otra dosis en peso puede basarse en el peso de un ligando de receptores quimiosensoriales para lograr un cierto múltiplo del ligando natural tal como sacarosa (por ejemplo, una cantidad por dosis de al menos 60 tan dulce como 100 gramos de sacarosa). Por ejemplo, una composición que comprende un ligando del receptor del sabor dulce puede administrar a una dosis equivalente a una potencia de dulzor de al menos 10 gramos, al menos 100 gramos, al menos 500 gramos, al menos 750 gramos, al menos 1000 gramos, al menos 1250 gramos, al menos 1500 gramos, al menos 1750 gramos, al menos 2000 gramos, al menos 2500 gramos, al menos 3000 gramos, al menos 4000 gramos, al menos 5000 gramos o al menos 10 000 gramos de sacarosa por día. Una composición que comprende un ligando del receptor del sabor dulce también puede administrarse a una dosis que es equivalente a la 60 potencia de dulzor de aproximadamente 100 a 10 000 gramos, aproximadamente 500 a 5000 gramos, aproximadamente 750 a 4000 gramos o aproximadamente 1000 a 3000 gramos de sacarosa por día. Los ligandos para otros receptores quimiosensoriales tales como ligandos amargos, ácidos o salados pueden dosificarse de manera similar de acuerdo con una referencia de potencia amarga, ácida o 65 salada conocida. La administración de la dosis puede expresarse, por ejemplo, en el suministro de una potencia de dulzor de al menos aproximadamente 1000 gramos de sacarosa, una potencia de amargor de al menos

aproximadamente 2 gramos de quinina y similares. Además, pueden usarse múltiples ligandos para un cierto receptor para lograr una dosis de potencia deseada; por ejemplo, pueden usarse dos o más ligandos dulces para lograr una potencia de dulzor equivalente a aproximadamente 1000 gramos de sacarosa.

5 Las combinaciones de ligandos de receptores quimiosensoriales pueden administrarse en una sola composición o en múltiples composiciones. Pueden administrarse múltiples composiciones simultáneamente o en diferentes momentos. Las composiciones pueden administrarse en diferentes formas de suministro (es decir, comprimidos, polvos, cápsulas, geles, líquidos, suplementos nutricionales, preparaciones alimenticias comestibles (por ejemplo, alimentos médicos, barras, geles, chispas, chicles, pastillas para chupar, caramelos, líquidos, etc.) y en cualquier combinación de dichas formas.

10 En un ejemplo, un comprimido que contiene al menos un ligando de receptores quimiosensoriales se administra simultáneamente con otro comprimido que contiene al menos un ligando de receptores quimiosensoriales para proporcionar la dosis deseada. En otro ejemplo, los dos comprimidos se administran en momentos diferentes. En otro ejemplo, se administra un comprimido que contiene la combinación deseada de ligando(s) de receptores quimiosensoriales para proporcionar la dosis completa. En la presente descripción se contempla cualquier combinación de formas de suministro, composiciones y tiempos de suministro.

15 Los constituyentes de las composiciones descritas en la presente descripción pueden variarse tanto con respecto a los constituyentes individuales como a las proporciones relativas de los constituyentes. En modalidades, la proporción relativa de los constituyentes se optimiza para producir la actividad sinérgica deseada a partir de la combinación de fármacos. Por ejemplo, en una composición que comprende dos constituyentes, por ejemplo, dos ligandos de receptores quimiosensoriales, los constituyentes pueden estar presentes en relaciones de o aproximadamente, por ejemplo, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45, 20 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90, 1:100, 1:200, 1:300, 1:400, 1:500, 1:1000, etc. En una composición que comprende, tres constituyentes, por ejemplo, dos ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados y un ligando de receptores quimiosensoriales metabolizado, los constituyentes pueden estar presentes en relaciones de o aproximadamente, por ejemplo, 1:1:1, 2:1:1, 2:2:1, 3:1:1, 3:3:1, 3:2:2, 3:3:2, 3:2:1, 4:1:1, 4:4:1, 4:2:2, 4:4:2, 4:2:3, 25 4:3:3, 4:4:3, 4:2:1, 5:1:1, 5:2:1, 5:3:1, 5:3:2, 5:3:4, 5:5:2, 5:5:3, 5:5:4, 10:1:1, 10:10:1, etc.

30 También se describen en la presente descripción tratamientos combinados elegidos para imitar comidas mixtas. Por ejemplo, pueden usarse uno o más carbohidratos (dulces) y una o más proteínas (umami) en combinaciones de doblete y triplete. Las combinaciones pueden evaluarse mediante el uso de métodos de la invención y descritos en la presente descripción. Por ejemplo, una combinación produce una liberación hormonal, disminución de la glucosa y supresión del apetito deseada para la afección a tratar. Pueden evaluarse e incluirse en las combinaciones ligandos adicionales (por ejemplo, sustancias sápidas) que son específicos para otros receptores quimiosensoriales según se determine apropiado. Si se consideran 5 sustancias sápidas T1-T5 (dulce, amargo, umami, grasa y ácidos biliares, respectivamente), existe 1 combinación de las 5 sustancias sápidas (T1T2T3T4T5); existen 5 combinaciones posibles de combinaciones de sustancias sápidas cuádruples (T1T2T3T4, T1T2T3T5, T1T2T4T5, T1T3T4T5, 35 T2T3T4T5); 10 tripletes potenciales (T1T2T3, T1T2T4, T1T2T5, T1T3T4, T1T3T5, T1T4T5, T2T3T4, T2T3T5, T2T4T5, T3T4T5) y 10 combinaciones de doblete potenciales (T1T2, T1T3, T1T4, T1T5, T2T3, T2T4, T2T5, T3T4, T3T5, T4T5).

40 También se describen en la presente descripción las modalidades y aspectos de este párrafo. En algunas modalidades, uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados se administran solos o en combinación con otros ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados. En ciertas modalidades, el uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados se proporcionan en combinación con uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales metabolizados. En algunas modalidades, se administra un ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado antes que un ligando de receptores quimiosensoriales metabolizado. 45 En ciertas modalidades, se administra un ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado después de un ligando de receptores quimiosensoriales metabolizado. En otras modalidades más, se administra un ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado al mismo tiempo que un ligando de receptores quimiosensoriales metabolizado. En ciertos casos, uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales metabolizados son alimentos o se derivan de alimentos. En ciertos aspectos, una combinación deseada potencia y amplifica la señalización y secreción hormonal resultante de la ingestión de alimentos. Un ejemplo no limitante de una combinación es la administración de sacralosa antes, después o simultáneamente con la administración de un azúcar. En algunos aspectos, un ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado se administra al intestino inferior y un ligando de receptores quimiosensoriales metabolizado se administra al intestino superior. El ligando de receptores quimiosensoriales metabolizado puede estar o no también en el intestino inferior. En otros aspectos, un ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado se administra al mismo segmento gastrointestinal que un ligando de receptores quimiosensoriales metabolizado.

50 Cuando se usa más de un ligando de receptores quimiosensoriales en combinación con al menos otro ligando o compuesto, se entiende que el régimen de tratamiento combinado abarca regímenes de tratamiento en los que la administración de un compuesto se inicia antes, durante o después del tratamiento con un segundo o agente adicional en la combinación, y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con cualquier otro agente en

la combinación o después de la terminación del tratamiento con cualquier otro agente. Los regímenes de tratamiento también incluyen aquellos en los que los agentes que se usan combinados se administran simultáneamente o en diferentes momentos y/o en intervalos decrecientes o crecientes durante el período de tratamiento. El tratamiento combinado incluye tratamientos periódicos que comienzan y terminan en diversos momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente.

5 Indicaciones

10 Los métodos descritos en la presente descripción se indican para el tratamiento de afecciones o trastornos asociados con un receptor quimiosensorial, lo que incluye un receptor del sabor amargo. Específicamente, estas afecciones incluyen aquellas en las que la modulación de las hormonas metabólicas reguladas por la estimulación del receptor quimiosensorial produce un efecto deseado. Entre las afecciones asociadas con un receptor quimiosensorial que se contemplan para el tratamiento mediante el uso de las composiciones y métodos descritos en la presente descripción se encuentran el síndrome metabólico, la diabetes tipo I, la diabetes tipo II, la obesidad, los atracones, la ansiedad por alimentos no deseada, la adicción a los alimentos, el deseo de reducir la ingesta de alimentos o perder peso o mantener la pérdida de peso, deseo de mantener un peso saludable, deseo de mantener un metabolismo normal de la glucosa en sangre, anorexia, prediabetes, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus gestacional (GDM), glucemia en ayunas alterada (IFG), hiperglucemia posprandial, vaciamiento gástrico acelerado (síndrome de dumping), vaciamiento gástrico retardado, dislipidemia, dislipidemia posprandial, hiperlipidemia, 20 hipertrigliceridemia, poshipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, trastornos de pérdida ósea, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de desgaste muscular, trastorno degenerativo muscular, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), trastornos inmunitarios del intestino (por ejemplo, enfermedad celíaca), irregularidad intestinal, síndrome del intestino irritable (IBS) o enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), lo que incluye, por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de 25 Crohn y síndrome del intestino corto, neuropatía periférica (por ejemplo, neuropatía diabética). También se describen en la presente descripción métodos que comprenden la modulación de las concentraciones hormonales en un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con un receptor quimiosensorial en el que la enfermedad o trastorno es tristeza, estrés, pesar, ansiedad, trastorno de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o 30 trastorno de ansiedad social o un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar, trastorno distímico y trastorno ciclotímico). También se describen en la presente descripción métodos para inducir sentimientos de felicidad, bienestar o satisfacción en sujetos mediante la administración de una composición que comprende un modulador de receptores quimiosensoriales que modula las concentraciones de una o más hormonas en un sujeto.

35 Adicionalmente, las composiciones y métodos descritos en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento dietético de afecciones asociadas con un receptor quimiosensorial, lo que incluye las enumeradas anteriormente. Las composiciones y métodos descritos en la presente descripción también se indican para el tratamiento, la prevención o el mantenimiento de un trastorno, enfermedad o defecto metabólico. Los trastornos, enfermedades o defectos metabólicos pueden incluir trastornos, enfermedades o defectos en la homeostasis energética y trastornos, enfermedades o defectos en la homeostasis de combustibles.

40 En ciertas modalidades, las composiciones para su uso en los métodos proporcionados en la presente descripción se indican para el tratamiento, la prevención o el mantenimiento de trastornos, enfermedades y defectos asociados con la homeostasis energética. La homeostasis energética se refiere en general a las vías de señalización, moléculas y hormonas asociadas con la ingesta de alimentos y el gasto energético. Los trastornos, enfermedades y defectos asociados con la homeostasis energética incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo I, diabetes tipo II, prediabetes, glucemia en ayunas alterada (IFG), glucosa posprandial alterada y diabetes gestacional. En algunos casos, las composiciones para su uso en los métodos proporcionados en la presente descripción se indican para el 45 tratamiento, la prevención y el mantenimiento de la diabetes tipo I o tipo II.

50 Las composiciones y métodos descritos en la presente descripción se indican para el tratamiento, la prevención y el mantenimiento de trastornos, enfermedades y defectos asociados con la homeostasis energética. Los trastornos, enfermedades y defectos asociados con la homeostasis energética incluyen, pero no se limitan a, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFL), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hiperlipidemia, poshipertrigliceridemia, 55 hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

60 Las modalidades también proporcionan composiciones para su uso en métodos de tratamiento de afecciones en las que sería beneficioso un aumento en la secreción de insulina o el control de las concentraciones de glucosa resultante de la modulación de hormonas de células enteroendocrinas (por ejemplo, GLP-1 o GIP). Estas afecciones incluyen, pero no se limitan a, síndrome metabólico, diabetes tipo 1, diabetes tipo II, diabetes gestacional, intolerancia a la glucosa y afecciones relacionadas, lo que incluye aquellas en las que los pacientes padecen intolerancia a la glucosa.

65 También se describen en la presente descripción composiciones y métodos para modular el crecimiento (proliferación) y/o generación (neogénesis) y/o prevención de la muerte celular (apoptosis) de células productoras y

secretoras de insulina (células Beta) a través de la liberación de señales neurales y hormonales que emanan del intestino en respuesta a la estimulación quimiosensorial luminal. Las hormonas intestinales tales como GLP-1, PYY, GLP-2 y gastrina se han implicado todas en el proceso de conservación de células beta o expansión de la masa de células beta. En un aspecto, la estimulación quimiosensorial proporciona una señal hormonal acoplada a una señal neural. La señal hormonal puede producirse antes, después o en períodos de tiempo similares a los de la señal neuronal.

5 También se describen en la presente descripción composiciones y métodos para tratar afecciones en las que sería beneficiosa la supresión del apetito resultante de la modulación de, por ejemplo, PYY, oxintomodulina y/o CCK. 10 Estas condiciones incluyen, pero no se limitan a, obesidad, atracones, ansiedad por alimentos no deseada, deseo de reducir la ingesta de alimentos o de perder peso o mantener la pérdida de peso y afecciones relacionadas.

15 Se describen además composiciones y métodos para tratar afecciones en las que la proliferación de células intestinales resultante de la modulación de, por ejemplo, GLP-2, sería beneficiosa, tales como síndrome del intestino corto, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa y otras afecciones que dan como resultado daño intestinal, lo que incluya la osteoporosis.

Composiciones para su uso en métodos de tratamiento

20 Trastornos del metabolismo de la glucosa

Las modalidades descritas en la presente descripción proporcionan composiciones para su uso en métodos para tratar y prevenir trastornos del metabolismo de la glucosa y sus afecciones asociadas.

25 Por ejemplo, en la presente descripción se proporcionan composiciones para su uso en métodos para tratar sujetos mamíferos con diabetes, lo que incluye la diabetes esencial primaria tal como diabetes tipo I o diabetes tipo II (NIDDM) y la diabetes secundaria no esencial, que comprenden administrar al sujeto al menos un ligando de receptores quimiosensoriales como se describe en la presente descripción. De acuerdo con las composiciones para su uso en un método de esta invención, un síntoma de diabetes o la posibilidad de desarrollar un síntoma de diabetes, tal como aterosclerosis, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad del hígado graso, nefropatía, neuropatía, retinopatía, ulceración del pie y cataratas, cada uno de estos síntomas asociados con la diabetes, pueden reducirse.

35 Las composiciones para su uso proporcionadas por la invención son útiles para prevenir o mejorar enfermedades y síntomas asociados con hiperglucemia y resistencia a la insulina o concentraciones bajas de insulina. Si bien un grupo de signos y síntomas asociados puede coexistir en un paciente individual, en muchos casos solo puede dominar un síntoma, debido a las diferencias individuales en la vulnerabilidad de los muchos sistemas fisiológicos afectados por la resistencia a la insulina. No obstante, dado que la hiperglucemia y la resistencia a la insulina son los principales contribuyentes a muchas enfermedades, los agentes que abordan estos defectos celulares y moleculares 40 son útiles para prevenir o mejorar prácticamente cualquier síntoma en cualquier sistema de órganos que pueda deberse o agravarse por la hiperglucemia y la resistencia a la insulina.

45 El síndrome metabólico es un grupo de anomalías metabólicas, lo que incluye obesidad abdominal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Se conoce que estas anomalías se asocian con un mayor riesgo de eventos vasculares.

50 Además de los trastornos metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina indicados anteriormente, también se presentan en pacientes con NIDDM síntomas de la enfermedad secundarios a la hiperglucemia. Estos incluyen nefropatía, neuropatía periférica, retinopatía, enfermedad microvascular, ulceración de las extremidades y consecuencias de la glicosilación no enzimática de proteínas, por ejemplo, daño al colágeno y otros tejidos conectivos. La atenuación de la hiperglucemia reduce la velocidad de inicio y la gravedad de estas consecuencias de la diabetes. Dado que las composiciones y los métodos de la invención ayudan a reducir la hiperglucemia en la diabetes, son útiles para la prevención y mejora de las complicaciones de la hiperglucemia crónica.

55 Las concentraciones elevadas de triglicéridos y ácidos grasos libres en sangre afectan a una fracción sustancial de la población y son un factor de riesgo importante para la aterosclerosis y el infarto de miocardio. En la presente descripción se proporcionan composiciones y métodos útiles para reducir los triglicéridos circulantes y los ácidos grasos libres en pacientes hiperlipidémicos. Los pacientes hiperlipidémicos a menudo también tienen concentraciones elevadas de colesterol en sangre, lo que también aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.

60 Pueden administrarse fármacos reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa ("estatinas") a pacientes hiperlipidémicos además de las composiciones de la invención, opcionalmente incorporadas en la misma composición farmacéutica.

65 Una fracción sustancial de la población se ve afectada por la enfermedad del hígado graso, también conocida como esteatohepatitis no alcohólica (NASH); la NASH se asocia a menudo con la obesidad y la diabetes. La esteatosis hepática, la presencia de gotitas de triglicéridos en los hepatocitos, predispone al hígado a una inflamación crónica

- (detectada en muestras de biopsia como infiltración de leucocitos inflamatorios), que puede conducir a fibrosis y cirrosis. La enfermedad del hígado graso se detecta generalmente mediante la observación de concentraciones séricas elevadas de enzimas específicas del hígado, tales como las transaminasas ALT y AST, que sirven como indicios de lesión de los hepatocitos, así como también por la presentación de síntomas que incluyen fatiga y dolor en la región del hígado, aunque el diagnóstico definitivo requiere a menudo una biopsia. El beneficio anticipado es una reducción en la inflamación del hígado y el contenido de grasa, lo que da como resultado la atenuación, detención o reversión de la progresión de la NASH hacia fibrosis y cirrosis.
- 5 La hipoinsulinemia es una afección en donde circulan por el cuerpo cantidades de insulina inferiores a las normales y en donde generalmente no está implicada la obesidad. Esta afección incluye la diabetes tipo I.
- 10 La diabetes tipo 2 o metabolismo anormal de la glucosa puede deberse a una variedad de factores y puede manifestar síntomas heterogéneos. Anteriormente, la diabetes tipo 2 se consideraba una entidad patológica relativamente distinta, pero el conocimiento actual ha revelado que la diabetes tipo 2 (y su hiperglucemia o 15 disglucemia asociada) es a menudo una manifestación de un trastorno subyacente mucho más amplio, que incluye el síndrome metabólico como se señaló anteriormente. Este síndrome a veces se denomina como síndrome X, y es un grupo de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular que, además de la intolerancia a la glucosa, incluye hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión, obesidad visceral, hipercoagulabilidad y microalbuminuria.
- 15 20 También se proporcionan en la presente descripción composiciones para su uso de acuerdo con la invención en métodos para tratar la obesidad. La composición puede administrarse por vía oral y, alternativamente, otras vías de administración que pueden usarse de acuerdo con esta invención incluyen la vía rectal y parenteral, mediante inyección (por ejemplo, mediante inyección intestinal intraluminal).
- 25 30 35 Pueden tratarse sujetos mamíferos tanto humanos como no humanos de acuerdo con el uso en los métodos de esta invención. En modalidades, la presente invención proporciona composiciones para su uso en métodos para prevenir o tratar la diabetes en una amplia gama de mamíferos objeto, en particular, un paciente humano que tiene, ha tenido, se sospecha que tiene o está predisposto a desarrollar diabetes. La diabetes mellitus se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM o diabetes tipo I) y diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM o diabetes tipo II). Se han descrito ejemplos de trastornos relacionados con la diabetes mellitus e incluyen, pero no se limitan a, tolerancia a la glucosa alterada (IGT); diabetes de aparición en la madurez de los jóvenes (MODY); leprechaunismo (mutación del receptor de insulina), diabetes tropical, diabetes secundaria a una enfermedad pancreática o cirugía; diabetes asociada con un síndrome genético (por ejemplo, síndrome de Prader-Willi); pancreatitis; diabetes secundaria a endocrinopatías; adiposis; y síndrome metabólico (síndrome X).
- 40 45 50 Los sujetos diabéticos apropiados para el tratamiento mediante el uso de las composiciones proporcionadas por la invención pueden reconocerse fácilmente por el médico y se caracterizan por, por ejemplo, hiperglucemia en ayunas, tolerancia a la glucosa alterada, hemoglobina glicosilada y, en algunos casos, cetoacidosis asociada con trauma o enfermedad. La hiperglucemia o el nivel alto de azúcar en sangre es una afección en la que circula una cantidad excesiva de glucosa en el plasma sanguíneo. Este es generalmente un nivel de glucosa en sangre de más de 10 mmol/l, pero es posible que los síntomas y efectos no comiencen a notarse hasta números posteriores, tales como más de 15-20 mmol/l. Los pacientes con NIDDM tienen una concentración de glucosa en sangre anormalmente alta cuando están en ayunas y una absorción celular tardía de glucosa después de las comidas o después de una prueba de diagnóstico conocida como prueba de tolerancia a la glucosa. La NIDDM se diagnostica basado en criterios reconocidos (American Diabetes Association, Physician's Guide to Insulin-Dependent (Type I) Diabetes, 1988; American Diabetes Association, Physician's Guide to Non-Insulin-Dependent (Type II) Diabetes, 1988). La dosis óptima de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales particular para un sujeto en particular puede determinarse en el ámbito clínico por un médico experto.
- 55 60 Enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, degeneración macular y afecciones asociadas a la diabetes
- 65 Las composiciones y métodos descritos en la presente descripción pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades renales. La diabetes es la causa más común de enfermedad renal crónica e insuficiencia renal, y representa casi el 44 por ciento de los casos nuevos. Incluso cuando la diabetes está controlada, la enfermedad puede provocar enfermedad renal crónica e insuficiencia renal. La mayoría de las personas con diabetes no desarrollan una enfermedad renal crónica que sea lo suficientemente grave como para progresar a insuficiencia renal. Casi 24 millones de personas en los Estados Unidos tienen diabetes y casi 180 000 personas viven con insuficiencia renal como resultado de la diabetes. La presión arterial alta o hipertensión, es un factor importante en el desarrollo de problemas renales en las personas con diabetes.
- 70 La acumulación de la matriz extracelular mesangial glomerular (ECM) que conduce a la glomeruloesclerosis es un hallazgo común en la nefropatía diabética y otras enfermedades renales crónicas. Varias líneas de evidencia indican que la acumulación de ECM en dichas enfermedades renales crónicas es el resultado tanto del aumento de la síntesis como de la disminución de la degradación de los componentes de la ECM y se acepta ampliamente que la degradación de la ECM en glomérulos y células glomerulares está mediada por una cascada activador de 2-

plasminógeno-plasmina-metaloproteinasa de matriz-2 (MMP). Además, varios estudios han informado una disminución de la actividad del activador del plasminógeno (PA), una disminución de la actividad de la plasmina o un aumento de las concentraciones del inhibidor de PA 1 (PAI-1; el principal inhibidor de PA) en glomérulos obtenidos de animales con daños glomerulares inducidas experimentalmente que se conoce dan como resultado la acumulación de matriz mesangial (Baricos, y otros, "Extracellular Matrix Degradation by Cultured Mesangial Cells: Mediators and Modulators" (2003) *Exp. Biol. Med.* 228:1018-1022).

La degeneración macular (AMD) es la pérdida de fotorreceptores en la porción de la retina central, denominada la mácula, responsable de la visión de alta agudeza. La degeneración de la mácula se asocia con el depósito anormal de componentes de la matriz extracelular y otros desechos en la membrana entre el epitelio pigmentario de la retina y la coroide vascular. Este material similar a desechos se denomina drusa. La drusa se observa con un examen ocular funduscópico. Los ojos normales pueden tener máculas libres de drusas, pero las drusas pueden ser abundantes en la periferia de la retina. La presencia de drusas blandas en la mácula, en ausencia de pérdida de visión macular, se considera una etapa temprana de la AMD.

La neovascularización coroidea (CNV) se produce comúnmente en la degeneración macular además de otros trastornos oculares y se asocia con la proliferación de células endoteliales coroideas, sobreproducción de matriz extracelular y formación de una membrana subretiniana fibrovascular. La proliferación de células del epitelio pigmentario de la retina y la producción de factores angiogénicos parecen afectar la neovascularización coroidea.

La retinopatía diabética (DR) es un trastorno ocular que se desarrolla en la diabetes debido al engrosamiento de las membranas basales capilares y la falta de contacto entre los pericitos y las células endoteliales de los capilares. La pérdida de pericitos aumenta la fuga de los capilares y conduce a la ruptura de la barrera sangre-retina.

La vitreoretinopatía proliferativa se asocia con la proliferación celular de membranas celulares y fibróticas dentro de las membranas vítreas y en las superficies de la retina. La proliferación y migración de células del epitelio pigmentario de la retina es común en este trastorno ocular. Las membranas asociadas con la vitreoretinopatía proliferativa contienen componentes de la matriz extracelular, tales como el colágeno de los tipos I, II y IV y la fibronectina, y se vuelven progresivamente fibróticas.

Las composiciones de las modalidades descritas en la presente descripción pueden administrarse, según sea necesario, en combinación con uno o más tratamientos terapéuticos estándar conocidos en la técnica. Por ejemplo, para el tratamiento de la nefropatía diabética, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con, por ejemplo, inhibidores de la ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBS) o cualquier otra terapia convencional tal como, por ejemplo, el manejo de la glucosa.

Obesidad y trastornos alimentarios

También se proporcionan en la presente descripción composiciones para su uso en métodos para prevenir o tratar la obesidad. La obesidad central, caracterizada por su alta relación cintura/cadera, es un riesgo importante de síndrome metabólico. El síndrome metabólico, como se describió anteriormente, es una combinación de trastornos médicos que a menudo incluyen diabetes mellitus tipo 2, presión arterial alta, colesterol alto en sangre y concentraciones de triglicéridos (Grundy SM (2004), *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(6): 2595-600). La obesidad y otros trastornos alimentarios se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. Núm. 2009/0062193, "Compositions and Methods for the Control, Prevention and Treatment of Obesity and Eating Disorders."

"Sobrepeso" y "obesidad" son ambas designaciones para intervalos de peso que son mayores de lo que generalmente se considera saludable para una altura determinada. Los términos también identifican intervalos de peso que se ha demostrado que aumentan la probabilidad de ciertas enfermedades y otros problemas de salud. Un adulto que tiene un IMC de entre 25 y 25,9 se considera generalmente con sobrepeso. Un adulto que tiene un IMC de 30 o más se considera generalmente obeso. Sin embargo, cualquier persona que necesite o desee reducir el peso corporal o prevenir el aumento de peso corporal puede considerarse con sobrepeso u obesidad. La obesidad mórbida se refiere típicamente a un estado en el que el IMC es de 40 o superior. En modalidades de los métodos descritos en la presente descripción, los sujetos tienen un IMC inferior a aproximadamente 40. En modalidades de los métodos descritos en la presente descripción, los sujetos tienen un IMC inferior a aproximadamente 35. En modalidades de los métodos descritos en la presente descripción, los sujetos tienen un IMC inferior a aproximadamente 35 pero superior a aproximadamente 30. En otras modalidades, los sujetos tienen un IMC inferior a aproximadamente 30 pero superior a aproximadamente 27. En otras modalidades, los sujetos tienen un IMC inferior a aproximadamente 27 pero superior a aproximadamente 25. En modalidades, el sujeto puede padecer o ser susceptible a una afección asociada con la alimentación, tales como atracones o ansiedad por alimentos.

Afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con la salud mental, tales como tristeza, estrés, pesar, ansiedad, trastorno de ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social o un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, depresión, trastorno bipolar, trastorno distímico y trastorno ciclotímico), pueden diagnosticarse

por profesionales de la salud mental. De manera similar, los profesionales de la salud mental pueden medir los sentimientos de felicidad, bienestar o satisfacción.

5 Un "sujeto" puede incluir cualquier mamífero, lo que incluye los seres humanos. Un "sujeto" también puede incluir otros mamíferos mantenidos como mascotas o ganado (por ejemplo, perros, gatos, caballos, vacas, ovejas, cerdos, cabras). Los sujetos que pueden beneficiarse de los usos proporcionados en la presente descripción pueden tener sobrepeso u obesidad; sin embargo, también pueden ser delgados. Los sujetos que pueden beneficiarse de los usos proporcionados en la presente descripción pueden desear perder peso o pueden tener un trastorno alimentario, tal como atracones, o una afección alimentaria, tal como ansiedad por alimentos. Los sujetos que pueden beneficiarse de los usos proporcionados en la presente descripción pueden desear modificar las preferencias alimentarias. Estos pueden tener un trastorno o afección metabólica además de estas afecciones. Los trastornos metabólicos ilustrativos incluyen diabetes, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y dislipidemia. Los sujetos pueden ser de cualquier edad. En consecuencia, estos trastornos pueden encontrarse en adultos jóvenes y adultos (por ejemplo, los de 65 años o menos), así como también en lactantes, niños, adolescentes y ancianos (por ejemplo, los mayores de 65 años).

10 Por "tasa metabólica" se entiende la cantidad de energía liberada/gastada por unidad de tiempo. El metabolismo por unidad de tiempo puede estimarse mediante el consumo de alimentos, la energía liberada en forma de calor o el oxígeno usado en los procesos metabólicos. Por lo general, es conveniente tener una tasa metabólica más alta cuando se quiere perder peso. Por ejemplo, una persona con una tasa metabólica alta puede gastar más energía (y quemar más calorías) para realizar una actividad que una persona con una tasa metabólica baja para esa actividad.

15 Como se usa en la presente descripción, "masa magra" o "masa corporal magra" se refiere a músculo y hueso. La masa corporal magra no indica necesariamente masa libre de grasa. La masa corporal magra contiene un pequeño porcentaje de grasa (aproximadamente el 3 %) dentro del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), médula ósea y órganos internos. La masa corporal magra se mide en términos de densidad. Los métodos para medir la masa grasa y la masa magra incluyen, pero no se limitan a, pesaje bajo el agua, pletismógrafo de desplazamiento de aire, rayos X, escáneres de absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), obtención de imágenes por resonancia magnética y tomografías axiales computarizadas. En una modalidad, la masa grasa y la masa magra se miden mediante el uso de pesaje bajo el agua.

20 Por "distribución de grasa" se entiende la ubicación de los depósitos de grasa en el cuerpo. Dichos lugares de deposición de grasa incluyen depósitos de grasa subcutáneos, viscerales y ectópicos.

25 35 Por "grasa subcutánea" se entiende el depósito de lípidos justo debajo de la superficie de la piel. La cantidad de grasa subcutánea en un sujeto puede medirse mediante el uso de cualquier método disponible para medir la grasa subcutánea. Se conocen en la técnica métodos para medir la grasa subcutánea, por ejemplo, los descritos en la patente de EE. UU. núm. 6,530,886.

30 40 Por "grasa visceral" se entiende el depósito de grasa como tejido adiposo intraabdominal. La grasa visceral rodea los órganos vitales y puede metabolizarse por el hígado para producir colesterol en sangre. La grasa visceral se ha asociado con un mayor riesgo de afecciones tales como el síndrome de ovario poliquístico, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.

45 50 Por "almacenamiento ectópico de grasa" se entiende depósitos de lípidos dentro y alrededor de los tejidos y órganos que constituyen la masa corporal magra (por ejemplo, músculo esquelético, corazón, hígado, páncreas, riñones, vasos sanguíneos). En general, el almacenamiento ectópico de grasa es una acumulación de lípidos fuera de los depósitos de tejido adiposo clásicos en el cuerpo.

55 60 La masa grasa puede expresarse como porcentaje de la masa corporal total. En algunos aspectos, la masa grasa se reduce en al menos un 1 %, al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 % o al menos un 25 % durante el curso de un tratamiento. En un aspecto, la masa magra del sujeto no disminuye durante el curso de un tratamiento.

65 En otro aspecto, la masa magra del sujeto se mantiene o aumenta durante el curso de un tratamiento. En otro aspecto, el sujeto sigue una dieta reducida en calorías o una dieta restringida. Por "dieta reducida en calorías" se entiende que el sujeto ingiere menos calorías por día que en comparación con la dieta normal del mismo sujeto. En un caso, el sujeto consume al menos 50 calorías menos por día. En otros casos, el sujeto consume al menos 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 calorías menos por día. En algunas modalidades, el método implica el metabolismo de grasa visceral o grasa ectópica o ambas a una tasa de al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 %, superior que para la grasa subcutánea. En un aspecto, los métodos dan como resultado una distribución de la grasa favorable. En una modalidad, la distribución de la grasa favorable es una relación aumentada de grasa subcutánea con respecto a grasa visceral, grasa ectópica o ambas. En un aspecto, el método implica un aumento de la masa corporal magra, por ejemplo, como resultado de un aumento de la masa de células musculares. En una modalidad, la cantidad de grasa subcutánea se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 5 %. En ciertas modalidades, la cantidad de grasa subcutánea se reduce en al menos

aproximadamente un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 % en comparación con el sujeto antes de la administración de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales.

- 5 Los métodos descritos en la presente descripción pueden usarse para reducir la cantidad de grasa visceral en un sujeto. En un caso, la grasa visceral se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 5 %. En otros casos, la grasa visceral se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 % en comparación con el sujeto antes de la administración de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales. La grasa visceral puede medirse mediante cualquier medio disponible para determinar la cantidad de grasa visceral en un sujeto. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, tomografía abdominal por medio de 10 tomografías axiales computarizadas y obtención de imágenes por resonancia magnética. Otros métodos para determinar la grasa visceral se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. núms. 6,864,415, 6,850,797 y 6,487,445.
- 15 También se describe en la presente descripción un método para prevenir la acumulación de grasa ectópica o para reducir la cantidad de grasa ectópica en un sujeto, en donde el método comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una composición de ligando de receptores quimiosensoriales eficaz para prevenir la acumulación de grasa ectópica o para reducir la cantidad de grasa ectópica en el sujeto. Se entiende que un tratamiento puede ser una serie de dosis individuales, o un régimen de tratamiento, proporcionado al sujeto durante un período de tiempo. En un caso, la cantidad de grasa ectópica se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 5 % en 20 comparación con el sujeto no tratado. En otros casos, la cantidad de grasa ectópica se reduce en al menos aproximadamente un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 %. Alternativamente, la cantidad de grasa ectópica se reduce proporcionalmente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % en 25 comparación con la grasa subcutánea en un sujeto. La grasa ectópica puede medirse en un sujeto mediante el uso de cualquier método disponible para medir la grasa ectópica.
- 30 También se describen en la presente descripción métodos para alterar los parámetros antropométricos, por ejemplo, se proporcionan la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera y la relación cintura/cadera. La circunferencia de la cintura es una medida de la obesidad abdominal. En una modalidad, se proporcionan métodos para reducir la circunferencia de la cintura de un sujeto, en donde el método comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una composición de ligando de receptores quimiosensoriales en una cantidad eficaz para reducir la circunferencia de la cintura del sujeto. En una modalidad, la circunferencia de la cintura del sujeto se reduce en al 35 menos aproximadamente un 1 %. En ciertas modalidades, la circunferencia de la cintura del sujeto se reduce en al menos aproximadamente un 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % o 10 % en comparación con el sujeto antes de la administración de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales proporcionada en la presente descripción. En una modalidad, la circunferencia de la cintura del sujeto se reduce en al menos aproximadamente 1 cm. En otras modalidades, la circunferencia de la cintura del sujeto se reduce en al menos aproximadamente 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm o 6 cm en comparación con el sujeto antes de la administración de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales.
- 40 También se describen en la presente descripción métodos para reducir la circunferencia de la cadera de un sujeto, en donde el método comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una composición de ligando de receptores quimiosensoriales proporcionada en la presente descripción en una cantidad eficaz para reducir la circunferencia de la cadera del sujeto. En una modalidad, la circunferencia de la cadera del sujeto se reduce en al menos 45 aproximadamente un 1 %. En ciertas modalidades, la circunferencia de la cintura del sujeto se reduce en al menos aproximadamente un 2 %, 3 %, 4 %, 5 % o 6 % en comparación con el sujeto antes de la administración de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales. En una modalidad, la circunferencia de la cintura del sujeto se reduce en al menos aproximadamente 1 cm. En ciertas modalidades, la circunferencia de la cintura del sujeto se reduce en al menos 50 aproximadamente 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm o 6 cm en comparación con el sujeto antes de la administración de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales.
- 55 También se describen métodos para reducir el peso en un sujeto con obesidad mórbida mediante la reducción primero del peso del sujeto a un nivel por debajo de la considerada obesidad mórbida y después administrar una cantidad eficaz de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales para reducir aún más el peso del sujeto. Los métodos para reducir el peso de un sujeto para estar por debajo del de la obesidad mórbida incluyen 60 reducir la ingesta calórica, aumentar la actividad física, farmacoterapia, cirugía bariátrica, tal como la cirugía de derivación gástrica, o cualquier combinación de los métodos anteriores. En un aspecto, la administración del tratamiento da como resultado una ingesta calórica reducida, lo que reduce aún más el peso del sujeto. En otra modalidad, se proporcionan métodos para reducir el índice de masa corporal (IMC) en un sujeto que tiene un IMC de 40 o menos mediante la administración de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales en una cantidad y régimen eficaces para reducir aún más el peso del sujeto. En otra modalidad, se proporcionan métodos para reducir el índice de masa corporal (IMC) en un sujeto que tiene un IMC de 35 o menos mediante la administración de una composición de ligando de receptores quimiosensoriales en una cantidad y régimen eficaces para reducir aún más el peso del sujeto.
- 65 También se describen métodos para reducir el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos, donde el método comprende administrar al sujeto una composición de ligando de receptores quimiosensoriales en una cantidad eficaz

para reducir el peso o controlar la glucosa en sangre de un sujeto. También se describen en la presente descripción métodos para mantener un peso y/o concentraciones de glucosa normales o saludables, donde el método comprende administrar al sujeto una composición de ligando de receptores químiosensoriales en una cantidad eficaz para mantener un peso y/o concentraciones de glucosa normales o saludables.

5 También se describen métodos para controlar o modificar los comportamientos alimentarios, en donde los métodos comprenden administrar, a un sujeto que lo necesita, una composición de ligando de receptores químiosensoriales eficaz para controlar o modificar un comportamiento alimentario del sujeto. En una modalidad, se describen métodos para controlar los atracones, donde los métodos comprenden administrar, a un sujeto que lo necesita, una composición de ligando de receptores químiosensoriales en una cantidad eficaz para controlar o frenar los atracones por parte del sujeto. En una modalidad, se administra una composición de ligando de receptores químiosensoriales en momentos del día en los que es más probable que el sujeto coma por atracones. Los atracones se caracterizan por 1) comer, en un período de tiempo discreto (por ejemplo, dentro de cualquier período de 2 horas), una cantidad de comida que es definitivamente mayor de lo que la mayoría de la gente comería durante un período de tiempo similar y en circunstancias similares y 2) una sensación de falta de control sobre la alimentación durante el episodio (por ejemplo, una sensación de que uno no puede dejar de comer o controlar qué o cuánto se va a comer). La reducción de los atracones incluye una reducción en la frecuencia de los episodios de atracones, la duración de los episodios de atracones, la cantidad total consumida durante un episodio de atracones, la dificultad para resistir el inicio de un episodio de atracones y cualquier combinación de los mismos, como en comparación con dicha frecuencia, duración, cantidad y resistencia en ausencia de la composición del ligando de receptores químiosensoriales. Por ejemplo, en una modalidad, un método puede comprender una reducción en la frecuencia de episodios de atracones. En otra modalidad, un método puede comprender una reducción de la duración de los episodios de atracones. En otra modalidad más, un método puede comprender una reducción en la cantidad total consumida durante un episodio de atracones. En otra modalidad más, un método puede comprender una reducción de la dificultad para resistir el inicio de un episodio de atracones.

30 Algunos de los signos de atracones incluyen comer grandes cantidades de comida cuando no se está físicamente hambriento, comer rápido, esconder la comida porque la persona se siente avergonzada de cuánto él o ella come, comer hasta sentirse incómodamente lleno o cualquier combinación de los mismos. Muchos de los que sufren de atracones son comedores emocionales, es decir, sus atracones los provoca su estado emocional (por ejemplo, algunos de los que sufren de atracones comen cuando están tristes, algunos comen cuando están felices y algunos comen cuando están bajo estrés). Un gran número de los que sufren de atracones padecen de trastornos de ansiedad, tal como el trastorno obsesivo-compulsivo; problemas de control de impulsos; o trastornos de la personalidad, tal como el trastorno límite de la personalidad o la depresión. En una modalidad, el atracón es en respuesta a condiciones de estrés. Otros de los que sufren de atracones son adictos a sustancias, tales como los adictos a las drogas o al alcohol. No todas las personas que sufren un trastorno por atracón tienen sobrepeso, tales como los que sufren de atracones diagnosticados con bulimia.

40 Los sujetos que sufren de atracones a menudo lo hacen en momentos particulares del día y, por lo tanto, el tratamiento debe ajustarse de acuerdo a cuando es más probable que el sujeto sufra de atracones. Por ejemplo, si el sujeto sufre de atracones principalmente después de las 7 p.m. de la noche, al sujeto se le debe administrar una composición de ligando de receptores químiosensoriales a las 7 p.m. o poco antes. En una modalidad, al sujeto se le administra una composición de ligando de receptores químiosensoriales en el momento en que es susceptible a atracones. En ciertas modalidades, al sujeto se le administra una composición de ligando de receptores químiosensoriales al menos aproximadamente 5 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 1 hora y 30 minutos, o al menos aproximadamente 2 horas antes de que sean susceptibles a atracones. Una cantidad eficaz de una composición de ligando de receptores químiosensoriales en esta modalidad es una cantidad eficaz para frenar o controlar el deseo del sujeto de atracones. Por lo tanto, la cantidad eficaz de una composición de ligando de receptores químiosensoriales cambiará en dependencia del sujeto y del nivel de su deseo de atracones. Además, si el deseo de un sujeto de atracones es menor en un momento del día que en otro, la dosis puede ajustarse en consecuencia para proporcionar una dosis más baja en los momentos del día en que el sujeto tiene un menor deseo de atracones y proporcionar una dosis más alta en los momentos del día en que el sujeto tiene un mayor deseo de atracones. En una modalidad, al sujeto se le administra una dosis máxima de una composición de ligando de receptores químiosensoriales en el momento en que tiene un gran deseo de atracones. En ciertas modalidades, al sujeto se le administra una dosis máxima de una composición de ligando de receptores químiosensoriales al menos aproximadamente 5 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 1 hora y 30 minutos, o al menos aproximadamente 2 horas antes de que tengan un gran deseo de atracones.

65 También se describen en la presente descripción métodos para modificar las preferencias alimentarias de un sujeto, en donde los métodos comprenden administrar, a un sujeto que lo necesita, una composición de ligandos de receptores químiosensoriales en una cantidad eficaz para modificar las preferencias alimentarias del sujeto. El receptor químiosensorial al que se dirige una composición puede influir en el deseo del sujeto de ingerir el alimento correspondiente. Por ejemplo, una composición que comprende ligandos para el receptor del sabor dulce puede

reducir el deseo del sujeto por alimentos dulces. Por lo tanto, las preferencias alimentarias del sujeto que están influenciadas por el tratamiento pueden incluir preferencias por alimentos dulces, alimentos sabrosos, alimentos ricos en grasas, alimentos salados, alimentos ácidos y cualquier combinación de los mismos.

- 5 Las modificaciones en las preferencias alimentarias pueden incluir una disminución en la preferencia por dichos alimentos, una disminución en la cantidad de ingesta de dichos alimentos, una mejora en la preferencia de un tipo de alimento por sobre otro tipo de alimento, cambios en la frecuencia de ansiedades por dichos alimentos, duración de ansiedades por dichos alimentos, intensidad de ansiedades por dichos alimentos, dificultad para resistir las ansiedades por dichos alimentos, frecuencia de comer en respuesta a las ansiedades por dichos alimentos y cualquier combinación de los mismos, en comparación con dicha frecuencia, duración, intensidad o resistencia en ausencia de tratamiento. Como se describe en la presente descripción, un método puede comprender reducir la preferencia de un sujeto por alimentos dulces, alimentos sabrosos, alimentos ricos en grasas, alimentos salados, alimentos ácidos y cualquier combinación de los mismos.
- 10 15 Como se describe en la presente descripción, un método puede comprender reducir la frecuencia de un sujeto de ansiedades por alimentos dulces, alimentos sabrosos, alimentos ricos en grasas, alimentos salados, alimentos ácidos y cualquier combinación de los mismos. En otra modalidad, un método puede comprender reducir la duración de un sujeto de ansiedades por alimentos dulces, alimentos salados, alimentos ricos en grasas, alimentos salados, alimentos ácidos y cualquier combinación de los mismos, etc. En otra modalidad más, un método puede comprender reducir la intensidad de un sujeto de ansiedades por alimentos dulces, alimentos salados, alimentos ricos en grasas, alimentos salados, alimentos ácidos y cualquier combinación de los mismos. En otra modalidad más, un método puede comprender reducir la dificultad de un sujeto para resistir las ansiedades por alimentos dulces, alimentos sabrosos, alimentos ricos en grasas, alimentos salados, alimentos ácidos y cualquier combinación de los mismos. En otra modalidad más, un método puede comprender reducir la frecuencia de un sujeto de alimentarse en respuesta a ansiedades por alimentos dulces, alimentos salados, alimentos ricos en grasas, alimentos salados, alimentos ácidos y cualquier combinación de los mismos. En otra modalidad más, un método puede comprender reducir la ingesta por parte de un sujeto de alimentos dulces, alimentos sabrosos, alimentos ricos en grasas, alimentos salados, alimentos ácidos y cualquier combinación de los mismos.
- 20 25 30 Tratamiento del daño intestinal

35 Las composiciones y métodos descritos en la presente descripción pueden usarse para el tratamiento del síndrome del intestino corto y la función intestinal comprometida (por ejemplo, resección del intestino delgado, colitis, enteritis, síndrome inflamatorio del intestino, intestino isquémico y lesión quimioterapéutica del intestino). El síndrome del intestino corto se refiere al conjunto de síntomas provocados por la resección intestinal. Sus síntomas incluyen diarrea intratable, deshidratación, malabsorción de macronutrientes, pérdida de peso, malabsorción de vitaminas y oligoelementos y desnutrición. Se conoce que el GLP-2 enlentece el vaciado gástrico, aumenta el tiempo de tránsito intestinal e inhibe la secreción de ácido gástrico inducida por la alimentación simulada. Los pacientes con yeyunostomía a menudo tienen respuestas de GLP-2 estimuladas por las comidas alteradas y, por lo tanto, una absorción alterada. Se ha demostrado que la administración de GLP-2 en pacientes con yeyunostomía mejora la absorción intestinal de energía y la absorción del peso húmedo intestinal, así como también prolonga el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos. Ver Jeppesen, P.B., 2003, "Clinical significance of GLP-2 in short-bowel syndrome", Journal of Nutrition 133 (11): 3721-4. También se informa que el GLP-2 estimula el crecimiento intestinal además de inhibir la secreción gástrica y la motilidad gástrica. Burrin y otros, 2001, "Glucagon-like peptide 2: a nutrient-responsive gut growth factor", Journal of Nutrition 131 (3): 709. La modulación de la secreción de GLP-2 mediante la administración de las composiciones descritas en la presente descripción puede proporcionar el tratamiento del síndrome del intestino corto y la función intestinal comprometida, lo que incluye, pero no se limita a, resección del intestino delgado, colitis, enteritis, síndrome inflamatorio del intestino, intestino isquémico y daño quimioterapéutico al intestino.

40 45 50

Suministro a ubicaciones intestinales específicas

55 La densidad de las células L aumenta a lo largo del intestino con la densidad más baja a nivel del duodeno y la mayor en el recto. Existe un aumento de aproximadamente 80 veces en la densidad de células L desde el duodeno hasta el recto según se evalúa por el contenido de péptido YY. Ver Adrian y otros, Gastroenterology 1985; 89:1070-77. Dado que no se esperaría que los nutrientes o las sales biliares lleguen al colon y mucho menos al recto, el mecanismo de estas células L en la regulación del metabolismo no está completamente claro. Si bien es especulativo, es posible que los productos producidos por la flora colónica puedan informar al intestino de la masa y composición microbiana a través de sensores de las células L y, a su vez, esta información podría retransmitirse al SNC a través de señales hormonales y neuronales que emanan del área colónica y rectal que está inervada de manera bastante diferente que el intestino delgado. Independientemente del papel de las células neuroendocrinas en el colon y el recto, la base de esta invención es estimular estas células dondequiera que se encuentren (por ejemplo, podría esperarse que diferentes individuos y pacientes con diabetes tengan diferentes distribuciones y cantidades de estas células) a través de la presentación de uno o más estímulos de receptores del gusto y/o de nutrientes y otros estimulantes con el propósito de tratar trastornos metabólicos.

60 65

El intestino superior tiene diferentes EEC que el intestino inferior. Por ejemplo, CCK y GIP se liberan desde el superior y no típicamente desde el intestino inferior, lo que corresponde a las células I y K que se localizan predominantemente en la parte superior del intestino. Por el contrario, las células L se localizan predominantemente en el intestino inferior. Los patrones de liberación hormonal no solo son específicos del ligando del receptor quimiosensorial y de la combinación, sino también específicos de sitio en el intestino.

Se contempla que la detección y/o el metabolismo de nutrientes en el intestino superior amplifican ciertas respuestas desde el intestino inferior. Además, las células L localizadas en el intestino superior pueden comportarse de manera diferente a las de la región inferior, lo que proporciona otro nivel de control para el direccionamiento de ligandos de receptores quimiosensoriales. Por ejemplo, ciertas combinaciones de ligandos de receptores quimiosensoriales suministradas al intestino superior pueden ser más favorables a un patrón de liberación hormonal para el tratamiento de un trastorno, por ejemplo, diabetes, mientras que esa misma combinación suministrada al intestino inferior puede ser más apropiada para un trastorno diferente, por ejemplo, obesidad. También se contempla que la misma combinación puede producir un perfil hormonal más favorable cuando se presenta tanto en el intestino superior como en el inferior.

En la presente descripción se describen las siguientes modalidades. En algunas de las modalidades proporcionadas en la presente descripción, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran a una o más regiones del intestino. En algunas de las modalidades proporcionadas en la presente descripción, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran a una o más regiones aguas abajo o distales del estómago. En ciertas modalidades, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran a una o más regiones del intestino superior. En ciertas modalidades, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran al duodeno, yeyuno, íleon o una combinación de los mismos. En ciertas modalidades, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran a una o más regiones del intestino inferior. En ciertas modalidades, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran al ciego, colon, recto o una combinación de los mismos. En otras modalidades más, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran aguas abajo o distalmente del duodeno. En modalidades adicionales, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran aguas abajo o distalmente del yeyuno.

También se describen en la presente descripción las siguientes modalidades. En otras modalidades más, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran a una o más regiones del intestino superior y una o más regiones del intestino inferior. Por ejemplo, los ligandos de receptores quimiosensoriales pueden suministrarse al duodeno y al colon. En otro ejemplo no limitante, los ligandos de receptores quimiosensoriales pueden suministrarse al duodeno, yeyuno, íleon y colon. En modalidades adicionales, los ligandos de receptores quimiosensoriales se suministran tanto al estómago como a una o más regiones del intestino. Por ejemplo, una formulación oral puede liberar algunos ligandos de receptores quimiosensoriales en el estómago y después en el intestino. Se describen más modalidades en Formulaciones.

La administración de ligandos de receptores quimiosensoriales a ciertas regiones o localizaciones del intestino se logra por cualquier vía conocida. La administración enteral de ligandos de receptores quimiosensoriales se realiza, por ejemplo, en roedores o en el hombre. La intubación/canulación se realiza en pacientes ligeramente anestesiados con tubos de silastic. El tubo se coloca en la región pospilórica y en el recto y se avanza lo más profundamente posible. Estas localizaciones se exploran por separado y juntas, ya que los alimentos detectados en el intestino superior pueden proporcionar señales al intestino inferior y viceversa. Los ligandos de receptores quimiosensoriales pueden formularse en una composición de liberación modificada para el suministro oral que suministra los ligandos de receptores quimiosensoriales a regiones o localizaciones objetivo del intestino. Los ligandos de receptores quimiosensoriales también pueden formularse para el suministro rectal como supositorio, ducha vaginal, lavado o similares para el suministro a regiones o localizaciones objetivo del trato intestinal, por ejemplo, recto o colon. El suministro puede comenzar en cualquier lugar más allá de las papillas gustativas, lo que incluye la liberación parcial, sustancial y predominante de los ligandos de receptores quimiosensoriales en el estómago, de modo que el flujo natural da como resultado el suministro de los ligandos de receptores quimiosensoriales a una o más regiones del intestino. Este método de suministro puede combinarse con el suministro dirigido a una región específica del intestino.

Cuando el suministro de ligandos de receptores quimiosensoriales es a dos o más regiones del trato gastrointestinal, los ligandos suministrados pueden estar en cualquier proporción y forma. En algunas modalidades, ciertos ligandos de receptores quimiosensoriales se dirigen y suministran a regiones específicas, tales como, por ejemplo, ligandos del receptor del sabor dulce al íleon y ligandos del receptor del sabor umami al colon o, en otro ejemplo, compuestos del receptor del sabor amargo al estómago, ligandos del receptor del sabor dulce al duodeno y de sales biliares al colon. Los ligandos de receptores quimiosensoriales pueden suministrarse en ciertas proporciones en cada región del intestino. En un ejemplo, la cantidad de uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales puede suministrarse en un 20 % al estómago y en un 80 % al intestino, igualmente en dos o más regiones del intestino o en cualesquiera otras proporciones contempladas.

Terapias combinadas

Las composiciones descritas en la presente descripción pueden administrarse conjuntamente con terapias conocidas para el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en la presente descripción. La administración conjunta también puede proporcionar efectos aditivos o sinérgicos, lo que da como resultado la necesidad de dosis más bajas de una terapia conocida, las composiciones descritas en la presente descripción, o ambas. Los beneficios adicionales de la administración conjunta incluyen la reducción de las toxicidades asociadas con cualquiera de las terapias conocidas.

- 5 10 La administración conjunta incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que están presentes ambos agentes. Por lo tanto, en algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente descripción y una terapia conocida se administran en un solo tratamiento. En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente descripción y una terapia conocida se mezclan en una composición resultante. En algunas modalidades, las composiciones descritas en la presente descripción y la terapia conocida se administran en composiciones o administraciones separadas.

15 20 La administración de las composiciones descritas en la presente descripción y de las terapias conocidas descritas en la presente descripción puede realizarse por cualquier medio adecuado. La administración de una composición descrita en la presente descripción y un segundo compuesto (por ejemplo, un fármaco para la diabetes o un fármaco para la obesidad) puede realizarse por cualquier medio adecuado. Si las composiciones descritas en la presente descripción y un segundo compuesto van a administrarse como composiciones separadas, pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Si las composiciones descritas en la presente descripción y un segundo compuesto van a administrarse en una única composición, pueden administrarse por cualquier vía adecuada tal como, por ejemplo, administración oral. En ciertas modalidades, las composiciones de ligandos quimiosensoriales y segundos compuestos pueden administrarse a la misma región o regiones diferentes del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, los ligandos quimiosensoriales pueden administrarse en combinación con un fármaco antidiabético para suministrarlos al duodeno, yeyuno, íleon o colon.

25 30 35 Las terapias, fármacos y compuestos útiles para el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico (lo que incluye intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y dislipidemia) y/o enfermedades o afecciones asociadas con los mismos pueden administrarse con los ligandos de receptores quimiosensoriales. Los fármacos y compuestos de las terapias para diabéticos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que disminuyen las concentraciones de triglicéridos, disminuyen las concentraciones de glucosa y/o modulan la insulina (por ejemplo, estimulan la producción de insulina, imitan la insulina, mejoran la secreción de insulina dependiente de glucosa, suprimen la secreción o la acción del glucagón, mejoran la acción de la insulina o sensibilizadores a la insulina, o son formas exógenas de insulina).

40 45 Los fármacos que disminuyen el nivel de triglicéridos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, asparaginasa, clofibrato, colestipol, fenofibrato, mevastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina o ácidos grasos omega-3. Los fármacos que reducen el nivel de colesterol LDL incluyen, pero no se limitan a, clofibrato, gemfibrozil y fenofibrato, ácido nicotínico, mevinolina, mevastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, colestirina, colestipol o probucol.

50 55 60 En otro aspecto, las composiciones de las modalidades descritas en la presente descripción pueden administrarse en combinación con compuestos reductores de la glucosa.

65 Las clases de medicamentos de tiazolidinedionas (también llamadas glitazonas), sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la DPP-IV y miméticos de incretinas se han usado como terapias complementarias para la hiperglucemia y la diabetes mellitus (tipo 2) y enfermedades relacionadas.

Los fármacos que reducen el nivel de glucosa incluyen, pero no se limitan a, glipizidas, gliburidas, exenatida (Byetta®), incretinas, sitagliptina (Januvia®), pioglitazona, glimepirida, rosiglitazona, metformina, vildagliptina, saxagliptina (OnglyzaTM), sulfonilureas, meglitinida (por ejemplo, Prandin®) inhibidor de glucosidasa, biguanidas (por ejemplo, Glucophage®), repaglinida, acarbosa, troglitazona, nateglinida, insulina natural, sintética o recombinante y derivados de la misma, y amilina y derivados de amilina. En ciertos casos, las composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionadas en la presente descripción se usan en combinación con biguanidas. Las biguanidas incluyen metformina, fenformina, buformina y compuestos relacionados. En ciertos casos, las composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionadas en la presente descripción se usan en combinación con metformina.

Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. En una modalidad alternativa, es posible administrar uno o más ligandos de receptores quimiosensoriales y uno o más ingredientes activos adicionales por diferentes vías. El experto en la técnica también reconocerá que puede administrarse una variedad de ingredientes activos en combinación con uno o más ligandos de receptores

quimiosensoriales que pueden actuar para aumentar o potenciar sinérgicamente el control, prevención, mejora, atenuación o tratamiento de la obesidad o trastornos o afecciones alimentarias.

- 5 De acuerdo con los usos proporcionados en la presente descripción, cuando se administra(n) conjuntamente con al menos otro fármaco reductor de la obesidad (o contra la obesidad) o reductor del peso, un ligando(s) de receptores quimiosensoriales puede(n): (1) formularse conjuntamente y administrarse o suministrarse simultáneamente en una formulación combinada; (2) suministrarse por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por cualquier otro régimen de terapia combinada conocido en la técnica. Cuando se administra en terapia de alternancia, los métodos proporcionados pueden comprender administrar o suministrar los ingredientes activos secuencialmente, 10 por ejemplo, en solución, emulsión, suspensión, comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra secuencialmente una dosis eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia simultánea, las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos se administran juntas. También pueden usarse diversas secuencias de terapia combinada intermitentes.
- 15 15 En ciertas modalidades, las composiciones proporcionadas en la presente descripción pueden usarse con otros auxiliares dietéticos disponibles comercialmente u otros agentes contra la obesidad, tales como, a modo de ejemplo, agonistas de PYY y agonistas de PYY, GLP-1 y agonistas de GLP-1, un inhibidor de la DPP-IV, CCK y agonistas de CCK, exendina y agonistas de exendina, GIP y agonistas de GIP, amilina y agonistas de amilina, moduladores de grelina (por ejemplo, inhibidores) y leptina y agonistas de leptina. En ciertos casos, las composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionadas en la presente descripción se usan en combinación con amilina, agonistas o miméticos de amilina. Los agonistas o miméticos de amilina ilustrativos incluyen pramlintida y compuestos relacionados. En ciertos casos, las composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionadas en la presente descripción se usan en combinación con leptina, agonistas o miméticos de leptina.
- 20 20 25 Pueden identificarse agonistas o miméticos de leptina adicionales mediante el uso de los métodos descritos en la patente de EE. UU. núm. 7,247,427. En otros casos, las composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionadas en la presente descripción aumentan la sensibilidad a la leptina y aumentan la eficacia de la leptina, los agonistas o miméticos de la leptina.
- 30 30 Los agentes contra la obesidad adicionales para su uso en los métodos proporcionados que están en desarrollo actualmente también son de interés en los métodos de la presente invención. Otros agentes contra la obesidad incluyen solos o cualquier combinación de fentermina, fenfluramina, sibutramina, rimonabant, topiramato, bupropión zonisamida, naltrexona, lorcaserina y orlistat. Pueden administrarse terapias, fármacos y compuestos útiles para el tratamiento de la pérdida de peso, los atracones, las adicciones a la comida y las ansiedades con las composiciones descritas en la presente descripción. Por ejemplo, al sujeto puede administrársele además al menos otro fármaco que se conoce que suprime el hambre o controla el apetito. Dichos fármacos y compuestos de terapias incluyen, pero no se limitan, a fenteraminas tales como Meridia® y Xenical®. Se conocen en la técnica terapias, fármacos y compuestos adicionales y se contemplan en la presente descripción.
- 35 40 45 50 55 60 65 40 Como tales, los ligandos de receptores quimiosensoriales pueden usarse como parte de una terapia combinada para el control, la prevención o el tratamiento de la obesidad o trastornos o afecciones alimentarias. Los compuestos usados como parte de una terapia combinada para tratar la obesidad o reducir el peso incluyen, pero no se limitan a, agentes del sistema nervioso central que afectan a los neurotransmisores o los canales de iones neuronales, lo que incluye los antidepresivos (bupropión), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (GW320659), agonistas selectivos del receptor de serotonina 2c, agonistas selectivos del receptor 5HT 2c, agentes anticonvulsivos (topiramato, zonisamida), algunos antagonistas de la dopamina y antagonistas del receptor cannabinoide-1 (antagonistas del receptor CB-1) (rimonabant); agentes de la vía del sistema nervioso central/leptina/insulina, lo que incluye análogos de leptina, promotores del transporte de leptina y/o del receptor de leptina, factor neurotrófico ciliar (Axokine), neuropéptido Y y antagonistas del péptido relacionado con agutí, pro-opiomelanocortina y promotores de transcripción regulados por cocaína y anfetamina, análogos de la hormona estimulante de α -melanocitos, agonistas del receptor de melano-cortina-4 y agentes que afectan el metabolismo/actividad de la insulina, que incluyen inhibidores de la proteína-tirosina fosfatasa-1B, antagonistas del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma, bromocriptina de acción corta (ergoset), agonistas de la somatostatina (octreótido) y adiponectina/Acrp30 (Famoxina o inductor de oxidación metabólica de ácidos grasos); agentes de la vía gastrointestinal-neural, lo que incluye los que aumentan la actividad de colecistoquinina (CCK), la actividad de PYY, la actividad de NPY y la actividad de PP, aumentan la actividad del péptido similar al glucagón-1 (exendina 4, liraglutida, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV) y los que disminuyen la actividad de la grelina, así como también análogos de amilina (pramlintida); agentes que pueden aumentar la tasa metabólica en reposo (estimuladores/agonistas β -3 selectivos, homólogos de proteínas desacoplantes y agonistas de los receptores tiroideos); otros agentes más diversos, lo que incluye antagonistas de la hormona concentradora de melanina, análogos de fitostanol, aceites funcionales, P57, inhibidores de amilasa, fragmentos de hormona del crecimiento, análogos sintéticos de sulfato de dehidroepiandrosterona, antagonistas de la actividad adipocitaria de la 11B-hidroxiesteroid deshidrogenasa tipo 1, agonistas de la hormona liberadora de corticotropina, inhibidores de la síntesis de ácidos grasos (cerulenina y C75), inhibidores de carboxipeptidasa, indanona/indanoles, aminosteroles (trodusquemina/trodulamina) y otros inhibidores de la lipasa gastrointestinal (ATL962); anfetaminas, tales como

dextroanfetamina; otros agentes adrenérgicos simpaticomiméticos, lo que incluye fentermina, benzefetamina, fendimetrazina, mazindol y dietilpropión.

5 Otros compuestos incluyen ecopipam; oxintomodulina (OM); inhibidores del polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP); péptido liberador de gastrina; neuromedina B; enterostatina; anfebutamona, SR-58611; CP-045598; AOD-0604; QC-BT16; rGLP-1; 1426 (HMR-1426); N-5984; ISIS-113715; solabegrón; SR-147778; Org-34517; melanotano-II; cetilistat; c-2735; c-5093; c-2624; APD-356; radafaxina; fluasterona; GP-389255; 856464; S-2367; AVE-1625; T-71; oleoil-estrona; péptido YY [3-36] intranasal; agonistas del receptor de andrógenos; PYY 3-36; DOV-102677; tagatosa; SLV-319; 1954 (Aventis Pharma AG); oxintomodulina, Thiakis; bromocriptina, PLIVA; terapia de diabetes/hiperlipidemia, Yissum; CKD-502; agonistas beta del receptor de tiroídes; agonista de los receptores adrenérgicos beta-3; agonistas de CDK-A; antagonista de galanina; agonistas de dopamina D1/D2; moduladores de melanocortina; verongamina; antagonistas del neuropéptido Y; antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina; agonistas duales PPAR alfa/gamma; CGEN-P-4; inhibidores de quinasas; antagonistas del receptor de MCH humano; antagonistas de GHS-R; agonistas del receptor de grelina; inhibidores de DG70; cotinina; inhibidores de CRF-BP; agonistas de urocortina; UCL-2000; impentamina; receptor adrenérgico β -3; agonistas del pentapéptido MC4; trodusquemina; GT-2016; C-75; CPOP; antagonistas del receptor de MCH-1; RED-103004; aminosteroles; antagonistas de orexina-1; antagonistas del receptor del neuropéptido Y5; DRF-4158; PT-15; inhibidores de PTPasa; A37215; SA-0204; metabolitos de glicolípidos; agonista de MC-4; produsestán; inhibidores de PTP-1B; GT-2394; antagonistas del neuropéptido Y5; moduladores del receptor de melanocortina; MLN-4760; 20 agonistas duales PPAR gamma/delta; NPY5RA-972; agonista del receptor 5-HT2C; antagonistas del receptor del neuropéptido Y5 (análogos de fenilurea); antagonistas de AGRP MC4; antagonistas del neuropéptido Y5 (bencimidazol); antagonistas de glucocorticoides; antagonistas de MCHR1; inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa; R-1496; moduladores de HOB1; NOX-B11; péptido YY 3-36 (eligen); moduladores de 5-HT 1; inhibidores de la lipasa pancreática; GRC-1087; antagonistas de CB-1; antagonistas de MCH-1; LY-448100; agonistas de bombesina BRS3; antagonistas de la grelina; antagonistas de MC4; moduladores de estearoil-CoA desaturasa; antagonistas de la histamina H3; antagonistas de PPARpan; EP-01492; inhibidores de lipasa sensibles a hormonas; inhibidores de la proteína 4 de unión a ácidos grasos; derivados de tiolactona; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B; antagonista de MCH-1; P-64; ligandos PPAR gamma; antagonistas de la hormona concentradora de melanina; gastropocinéticos de tiazol; PA-452; T-226296; A-331440; vacunas de inmunofármacos; terapias para la 25 diabetes/obesidad (Bioagency, Biofrontera Discovery GmbH); P-7 (Genfit); DT-011 M; inhibidor de PTP1B; conjugados de péptidos antidiabéticos; agonistas de KATP; agentes terapéuticos de la obesidad (Lexicon); agonistas de 5-HT2; antagonistas del receptor de MCH-1; GMAD-1/GMAD-2; STG-a-MD; antagonista del neuropéptido Y; inhibidores de la angiogénesis; agonistas del receptor acoplado a proteína G; agentes terapéuticos nicotínicos (ChemGenex); agentes contra la obesidad (Abbott); moduladores del neuropéptido Y; hormona concentradora de 30 melanina; GW-594884A; agonista de MC-4R; antagonistas de la histamina H3; moduladores de GPCR huérfanos; MITO-3108; NLC-002; HE-2300; IGF/IBP-2-13; agonistas de 5-HT2C; ML-22952; antagonistas del receptor del neuropéptido Y; AZ-40140; terapia contra la obesidad (Nisshin Flour); GNTI; moduladores del receptor de melanocortina; inhibidores de la alfa-amilasa; antagonista del neuropéptido Y1; agonistas de receptores adrenérgicos beta-3; productos del gen ob (Eli Lilly & Co.); SWR-0342-SA; agonista de los receptores adrenérgicos 35 beta-3; SWR-0335; SP-18904; miméticos de insulina oral; agonistas de los receptores adrenérgicos beta 3; antagonistas de NPY-1; agonistas beta-3; agentes terapéuticos contra la obesidad (7TM Pharma); inhibidores de la 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) 1; QRX-431; E-6776; RI-450; antagonistas de la melanocortina-4; agonistas del receptor de melanocortina 4; agentes terapéuticos contra la obesidad (CuraGen); miméticos de leptina; A-74498; leptina de segunda generación; NBI-103; CL-314698; CP-114271; agonistas de los receptores 40 adrenérgicos beta-3; NMI-8739; UCL-1283; BMS-192548; CP-94253; PD-160170; agonista nicotínico; LG-100754; SB-226552; LY-355124; CKD-711; L-751250; inhibidores de PPAR; agentes terapéuticos de proteína G; terapia contra la obesidad (Amylin Pharmaceuticals Inc.); BW-1229; anticuerpo monoclonal (ObeSys/CAT); L-742791; (S)-sibutramina; MBU-23; YM-268; BTS-78050; genes de proteínas similares a tubby; genómica (trastornos alimentarios; Allelix/Lilly); MS-706; GI-264879A; GW-409890; análogos FR-79620; terapia contra la obesidad (Hybrigenics SA); 45 50 ICI-198157; ESP-A; agonistas de 5-HT2C; PD-170292; AIT-202; LG-100641; GI-181771; agentes terapéuticos contra la obesidad (Genzyme); modulador de leptina; miméticos de GHRH; terapia contra la obesidad (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.); SB-251023; CP-331684; BIBO-3304; colesten-3-onas; LY-362884; BRL-48962; antagonistas de NPY-1; A-71378; RTM-didesmetsibutramina; derivados de amida; agentes terapéuticos contra la obesidad (Bristol-Myers Squibb Co.); agentes terapéuticos contra la obesidad (Ligand Pharmaceuticals Inc.); LY- 55 60 226936; antagonistas de NPY; agonistas de CCK-A; FPL-14294; PD-145942; ZA-7114; CL-316243; SR-58878; R-1065; BIBP-3226; HP-228; talibegrón; FR-165914; AZM-008; AZM-016; AZM-120; AZM-090; vomeroferina; BMS-187257; D-3800; AZM-131; descubrimiento de genes (Axys/Glaxo); BRL-26830A; SX-013; moduladores de ERR; adipicina; AC-253; A-71623; A-68552; BMS-210285; TAK-677; MPV-1743; agentes terapéuticos contra la obesidad (Modex); GI-248573; AZM-134; AZM-127; AZM-083; AZM-132; AZM-115; exopipam; SSR-125180; agentes terapéuticos contra la obesidad (Melacure Therapeutics AB); BRL-35135; SR-146131; P-57; AZM-140; CGP-71583A; RF-1051; BMS-196085; manifaxine; agonistas beta-3; DMNJ (Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology); BVT-5182; LY-255582; SNX-024; antagonistas de galanina; antagonistas de neuroquinina-3; dexfenfluramina; mazindol; dietilpropión; fendimetrazina; benzefetamina; anfebutamona; sertralina; metformina; AOD-9604; ATL-062; BVT-933; GT389-255; SLV319; HE-2500; PEG-axokina; L-796568; y ABT-239.

En algunas modalidades, los compuestos para su uso en combinación con una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionada en la presente descripción incluyen rimonabant, sibutramina, orlistat, PYY o un análogo del mismo, antagonista de CB-1, leptina, fentermina y análogos de exendina. Los intervalos de dosificación ilustrativos incluyen resina de fentermina (30 mg por la mañana), hidrocloruro de fenfluramina (20 mg tres veces al día) y una combinación de resina de fentermina (15 mg por la mañana) e hidrocloruro de fenfluramina (30 mg antes de la cena), y sibutramina (10-20 mg). Weintraub y otros (1984) Arch. Intern. Med. 144:1143-1148.

En modalidades adicionales, los compuestos para su uso en combinación con una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionada en la presente descripción incluyen agonistas de GPR119 (por ejemplo, anandamida; AR-231, 453; MBX-2982; oleoiletanolamida; PSN-365,963; PSN-632,408; palmitoiletanolamida), agonistas de GPR120 (por ejemplo, ácidos grasos omega-3, lo que incluye, pero no se limita a, ácido α -linolénico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosapentaenoico, ácido hexadecatrienoico, ácido estearidónico, ácido tetracosahexaenoico y ácido tetracosapentaenoico) y agonistas de GPR 40 (por ejemplo, ácidos grasos libres, lo que incluye ácidos grasos saturados e insaturados de cadena corta, media y larga).

En algunas modalidades, una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionada en la presente se usa como terapia complementaria a un procedimiento quirúrgico bariátrico. La cirugía bariátrica es un procedimiento para la pérdida de peso y se relaciona con modificaciones en el tracto gastrointestinal e incluye procedimientos tales como banda gástrica, gastrectomía en manga, procedimiento de derivación gastrointestinal (por ejemplo, Roux en Y, derivación duodenal biliar, derivación gástrica en asa), balón intragástrico, vertical con bandas, gastroplastia, manguito endoluminal, derivación biliopancreática y similares. En ciertos casos, una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales es complementaria a la banda gástrica. En ciertos casos, una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales es complementaria a los procedimientos de derivación gastrointestinal.

En otros casos más, una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales es complementaria a la gastrectomía en manga. En ciertas modalidades, se administra una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales como terapia complementaria a la cirugía bariátrica antes del procedimiento bariátrico. En ciertas modalidades, se administra una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales como terapia complementaria a la cirugía bariátrica después del procedimiento bariátrico. En ciertos casos, cuando se usa como terapia complementaria, la dosis y las cantidades de una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales pueden ajustarse según sea necesario con respecto al procedimiento bariátrico. Por ejemplo, las cantidades de una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales administrada como terapia complementaria a un procedimiento bariátrico pueden reducirse a la mitad de las dosis normales o según lo indique un profesional médico.

La terapia combinada puede explotarse, por ejemplo, para modular el síndrome metabólico (o tratar el síndrome metabólico y sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados), en donde las composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionadas en la presente descripción pueden usarse eficazmente en combinación con, por ejemplo, los agentes activos analizados anteriormente para modular, prevenir o tratar la diabetes, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y/o sus respectivos síntomas, complicaciones y trastornos relacionados.

Formulaciones

Las formulaciones para las composiciones proporcionadas en la presente descripción incluyen aquellas adecuadas para la administración oral o rectal, aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite.

Las preparaciones de composición que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras hechas de gelatina, así como también cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente, con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos obtenidos por compresión pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa), diluyentes inertes, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada) o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse para proporcionar una liberación

- lenta o controlada del ingrediente activo que contienen. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como 5 almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de 10 azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o 15 para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.
- Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el 20 ingrediente activo en una base saborizada tal como sacarosa y acacia o tragacanto. Dichas composiciones pueden formularse para suministrar ligandos de receptores quimiosensoriales a un área deseada en el sistema gastrointestinal.
- Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, los compuestos y 25 composiciones descritos en la presente descripción pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica y tener en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.
- Las composiciones descritas en la presente descripción también pueden contener ligandos de receptores 30 quimiosensoriales en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden 35 contener uno o más agentes seleccionados de, a modo de ejemplo no limitante, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables.
- Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables que son 40 adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no recubrirse o recubrirse mediante 45 técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, de esta manera, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material enmascarador del sabor soluble en agua, tal como hidroxipropilmetylcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material de retardo del tiempo, tal como etilcelulosa o acetato butirato de celulosa, según sea apropiado. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en 50 donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con un portador soluble en agua tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- En diversas modalidades, las composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales proporcionadas en la 55 presente descripción están en forma líquida. Las formas líquidas incluyen, a modo de ejemplo no limitante, líquidos puros, soluciones, suspensiones, dispersiones, coloides, espumas y similares. En ciertos casos, las formas líquidas también contienen un componente o base nutricional (por ejemplo, derivado de leche, yogur, batido o jugo). En algunos aspectos, los ligandos de receptores quimiosensoriales están micronizados o como nanopartículas en forma líquida. En ciertos casos, los ligandos de receptores quimiosensoriales se recubren para enmascarar las 60 propiedades de las sustancias sápidas. En otros casos, los ligandos de receptores quimiosensoriales se recubren para modificar el suministro al intestino y al colon.
- Las soluciones o suspensiones acuosas contienen el(los) ingrediente(s) activo(s) mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por 65 ejemplo, carboximetylcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátilo de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o

- 5 productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilen sorbitán. Las soluciones o suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo. En ciertos casos, los agentes saborizantes son ligandos de receptores quimiosensoriales.
- 10 Las suspensiones oleosas pueden formularse al suspender el ingrediente o ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.
- 15 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una solución o suspensión acuosas mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el ácido ascórbico.
- 20 20 Las composiciones también pueden estar en forma de emulsión aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes.
- 25 30 Los jarabes y elíxires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante y agentes colorantes y un antioxidante.
- 35 35 Las composiciones también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar los inhibidores con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicos de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.
- 40 40 La composición puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral en forma de comprimido, cápsula, sello, píldora, pastilla para chupar, polvo o gránulo, formulaciones de liberación sostenida, solución, líquido o suspensión. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y el compuesto de acuerdo con la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.
- 45 50 Los portadores adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diversos solventes orgánicos. Las composiciones pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos desintegrantes tales como almidón u otro material celulósico, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el lauril sulfato de sodio y el talco son a menudo útiles para la formación de comprimidos. También pueden añadirse otros reactivos tales como un inhibidor, tensioactivo o solubilizante, plastificante, estabilizador, agente de aumento de la viscosidad o agente formador de película. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicos de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elíxires acuosos para la administración oral, el compuesto activo en ellas puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materias colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 55 60 También se contemplan dentro de la invención las composiciones alimenticias, lo que incluye las composiciones alimenticias médicas y las formulaciones que contienen las composiciones de la invención descritas en la presente descripción, así como también suplementos nutricionales o dietéticos que incorporan las composiciones de la invención. Los alimentos, tales como alimentos médicos, que incorporan composiciones de ligandos de receptores

quimiosensoriales, incluyen formas comestibles tales como barras, caramelos, polvos, geles, bocadillos, sopas y líquidos. Los chicles también se contemplan dentro del alcance de las composiciones alimenticias. Pueden formularse composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales en alimentos médicos para controlar las cantidades y tipos de ligando(s) de receptores quimiosensoriales; así como también el contenido de otros aditivos e ingredientes comestibles (por ejemplo, carbohidratos, proteínas, grasas, rellenos, excipientes). Las composiciones alimenticias médicas ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, barras con ligandos de receptores quimiosensoriales definidos y/o limitados. Las composiciones alimenticias pueden envasarse listas para servir o listas para consumir en las que está presente una cantidad determinada del ligando del receptor quimiosensorial en una dosis predefinida. Los ejemplos incluyen productos alimenticios congelados, yogures, batidos y similares. En otro aspecto, las 10 composiciones alimenticias pueden ser "semiacabadas" donde un individuo ensambla diversos componentes tales como saborizantes, salsas, extractos, etc. en un producto consumible terminado, por ejemplo, base de sopa, fideos preenvasados, gelatina de postre. Los ligandos de receptores quimiosensoriales pueden estar presentes en uno o más componentes de una composición alimenticia semiacabada adaptada para mezclarse en ligando(s) de receptores quimiosensoriales durante la preparación de alimentos o rociarlos sobre el alimento preparado terminado.

15 Formulaciones de liberación modificada

En diversas modalidades, los métodos y composiciones dirigidos a ligando(s) de receptores quimiosensoriales se proporcionan en forma de formulaciones de liberación controlada, sostenida o prolongada, conocidas colectivamente como formulaciones de "liberación modificada". Las composiciones pueden administrarse mediante medios de liberación modificada o mediante dispositivos de suministro que se conocen bien por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes de EE. UU. núms. 3,845,770; 3,916,899; 20 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; y 5,733,566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar la liberación modificada de uno o más 25 ingredientes activos mediante el uso de, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación modificada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, lo que incluye las 30 descritas en la presente descripción, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención. Por lo tanto, la invención abarca formas de dosificación unitarias únicas adecuadas para la administración oral tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que se adaptan para la liberación controlada o sostenida.

35 Pueden seguirse muchas estrategias para obtener una liberación modificada en la que la velocidad de liberación supera, si la hubiera, la velocidad de metabolismo de los ligandos de receptores quimiosensoriales y/o se controla la localización de la liberación. Por ejemplo, la liberación modificada puede obtenerse mediante la selección apropiada de los parámetros e ingredientes de la formulación (por ejemplo, composiciones de liberación controlada y recubrimientos apropiados). Los ejemplos incluyen composiciones de cápsulas o comprimidos de una o varias unidades, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches y 40 liposomas. El mecanismo de liberación puede controlarse de manera que los compuestos se liberen a intervalos de períodos, la liberación podría ser simultánea, una liberación retardada de uno de los agentes de la combinación puede verse afectada, cuando se prefiere la liberación temprana de un agente en particular sobre el otro, o se controla la localización de la liberación (por ejemplo, liberación en el tracto intestinal inferior, tracto intestinal superior o ambos, en dependencia del número y tipo de composiciones a administrar, el efecto deseado de las 45 composiciones y la localización deseada de liberación para cada ligando). Los diferentes sistemas de suministro descritos en la presente descripción también pueden combinarse para liberar en un inicio de múltiples intervalos de períodos (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 180 minutos y aproximadamente 240 minutos después de la administración oral) o en diferentes localizaciones (por ejemplo, liberación en el tracto intestinal inferior, tracto intestinal superior, duodeno, yeyuno, íleon, ciego, colon y/o recto) o una combinación de los mismos. Por ejemplo, un sistema dependiente del pH puede combinarse con un sistema de liberación programada o cualquier otro sistema descrito en la presente descripción para lograr un perfil 50 de liberación deseado.

55 En algunas modalidades, los sistemas de liberación modificada se formulan para liberar un ligando(s) de receptores quimiosensoriales en una duración de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 70 minutos, aproximadamente 80 minutos, aproximadamente 90 minutos, aproximadamente 100 minutos, aproximadamente 110 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 130 minutos, aproximadamente 140 minutos, aproximadamente 150 minutos, aproximadamente 160 minutos, aproximadamente 170 minutos, aproximadamente 180 minutos, aproximadamente 190 minutos, aproximadamente 200 minutos, aproximadamente 210 minutos, aproximadamente 220 minutos, aproximadamente 230 minutos, aproximadamente 240 minutos, aproximadamente 250 minutos, aproximadamente 260 minutos, aproximadamente 270 minutos, aproximadamente 280 minutos, aproximadamente 290 minutos, aproximadamente 300 minutos, aproximadamente 310 minutos, aproximadamente 320 minutos, aproximadamente 330 minutos, aproximadamente 340 minutos, aproximadamente 350 minutos, aproximadamente 360 minutos, aproximadamente 370 minutos, aproximadamente 380 minutos, aproximadamente 390 minutos, aproximadamente 400, aproximadamente 400 o aproximadamente 420 minutos después del

inicio de la liberación. En modalidades con múltiples liberaciones, los sistemas de liberación modificada se formulan para liberar a más de una duración de tiempo en diferentes puntos temporales.

En diversas modalidades, la(s) composición(es) de ligandos de receptores quimiosensoriales se proporcionan en forma de formulaciones de liberación modificada acopladas con un componente de liberación inmediata en una forma de dosificación unitaria. El componente de liberación inmediata puede formularse mediante cualquier método conocido, tal como una capa que envuelve el componente de liberación modificada o similar. Las relaciones ilustrativas de liberación inmediata ("IR") de un agente activo con respecto a una liberación modificada ("MR") de un agente activo son aproximadamente de 10 % de IR a aproximadamente 90 % de MR, aproximadamente 15 % de IR a aproximadamente 85 % de MR, aproximadamente 20 % de IR a aproximadamente 80 % de MR, aproximadamente 25 % de IR a aproximadamente 75 % de MR, aproximadamente 30 % de IR a aproximadamente 70 % de MR, aproximadamente 35 % de IR a aproximadamente 65 % de MR, aproximadamente 40 % de IR a aproximadamente 60 % de MR, aproximadamente 45 % de IR a aproximadamente 55 % de MR, o aproximadamente 50 % de IR a aproximadamente 50 % de MR. En ciertas modalidades, la liberación inmediata de un agente activo con respecto a la liberación modificada de un agente activo es de aproximadamente un 25 % de IR a aproximadamente un 75 % de MR. En ciertas modalidades, la liberación inmediata de un agente activo con respecto a la liberación modificada de un agente activo es de aproximadamente un 20 % de IR a aproximadamente un 80 % de MR. Las formas de dosificación unitarias con un componente IR y MR incluyen cualquier formulación conocida, lo que incluye comprimidos bicapa, gránulos recubiertos y similares.

20 Sistemas de liberación programada

En una modalidad, el mecanismo de liberación es un sistema de liberación "programada" o de liberación temporal ("TR") que libera un agente activo, por ejemplo, un ligando(s) de receptores quimiosensoriales, en ciertos puntos temporales posteriores a la administración. Los sistemas de liberación programada se conocen bien en la técnica y el sistema de liberación programada adecuado puede incluir cualquier excipiente y/o recubrimiento conocido. Por ejemplo, los excipientes en una matriz, capa o recubrimiento pueden retrasar la liberación de un agente activo al enlentecer la difusión del agente activo en un ambiente. Los excipientes de liberación programada adecuados incluyen, pero no se limitan a, acacia (goma arábiga), agar, silicato de aluminio y magnesio, alginatos (alginato de sodio), estearato de sodio, sargazo vejigoso, bentonita, carbómero, carragenano, carbopol, celulosa, celulosa microcristalina, ceratonia, chondrus, dextrosa, furcelaran, gelatina, goma ghatti, goma guar, galactomanano, hectorita, lactosa, sacarosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, miel, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma esterculia, goma xantano, behenato de glicerilo (por ejemplo, Compritol 888 ato), diestearato de glicerilo (por ejemplo, Precirol ato 5), polietilenglicol (por ejemplo, PEG 200-4500), óxido de polietileno, ácido adípico, goma tragacanto, etilcelulosa (por ejemplo, etilcelulosa 100), etilhidroxietilcelulosa, etilmetylcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetylcelulosa (por ejemplo, K100LV, K4M, K15M), hidroxipropilcelulosa, poli(metacrilato de hidroxietilo), acetato de celulosa (por ejemplo, acetato de celulosa CA-398-10 NF), ftalato acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetylcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, butirato de celulosa, nitrato de celulosa, oxipoligelatina, pectina, poligelina, povidona, carbonato de propileno, poliandridas, copolímero metilvinil éter/anhídrido maleico (PVM/MA), poli(metacrilato de metoxietilo), poli(metacrilato de metoxietoxietilo), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC), dióxido de silicio, polímeros de vinilo, por ejemplo, polivinilpirrolidonas (PVP: povidona), acetatos de polivinilo o ftalatos de acetato de polivinilo y mezclas, Kollidon SR, derivados de acrilo (por ejemplo, poliacrilatos, por ejemplo, poliacrilatos reticulados, copolímeros de ácido metacrílico), Splenda® (dextrosa, maltodextrina y sucralosa) o combinaciones de los mismos. El excipiente de liberación programada puede estar en una matriz con agente activo, en otro compartimento o capa de la formulación, como parte del recubrimiento, o cualquier combinación de los mismos. Pueden usarse cantidades variables de uno o más excipientes de liberación programada para lograr un tiempo de liberación designado.

50 En algunas modalidades, los sistemas de liberación programada se formulan para liberar un(os) ligando(s) de receptores quimiosensoriales en un inicio de aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 50 minutos, aproximadamente 60 minutos, aproximadamente 70 minutos, aproximadamente 80 minutos, aproximadamente 90 minutos, aproximadamente 100 minutos, aproximadamente 110 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 130 minutos, aproximadamente 140 minutos, aproximadamente 150 minutos, aproximadamente 160 minutos, aproximadamente 170 minutos, aproximadamente 180 minutos, aproximadamente 190 minutos, aproximadamente 200 minutos, aproximadamente 210 minutos, aproximadamente 220 minutos, aproximadamente 230 minutos, aproximadamente 240 minutos, aproximadamente 250 minutos, aproximadamente 260 minutos, aproximadamente 270 minutos, aproximadamente 280 minutos, aproximadamente 290 minutos, aproximadamente 300 minutos, aproximadamente 310 minutos, aproximadamente 320 minutos, aproximadamente 330 minutos, aproximadamente 340 minutos, aproximadamente 350 minutos, aproximadamente 360 minutos, aproximadamente 370 minutos, aproximadamente 380 minutos, aproximadamente 390 minutos, aproximadamente 400, aproximadamente 400, aproximadamente 410 o aproximadamente 420 minutos después de la administración. En modalidades con múltiples liberaciones, los sistemas de liberación programada se formulan para liberarse a más de un punto temporal. En ciertas modalidades, los sistemas de liberación programada se formulan para que liberen en un inicio de aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 120 minutos,

aproximadamente 180 minutos y aproximadamente 240 minutos después de la administración. En ciertas modalidades, los sistemas de liberación programada se formulan para que liberen en un inicio de aproximadamente 5 a aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 105 a aproximadamente 135 minutos, aproximadamente 165 a aproximadamente 195 minutos, aproximadamente 225 a aproximadamente 255 minutos o una combinación de tiempos de los mismos después de la administración a un sujeto.

En diversas modalidades, los métodos y composiciones dirigidos a ligando(s) de receptores quimiosensoriales se proporcionan en forma de formulaciones de liberación programada acopladas con un componente de liberación inmediata en una forma de dosificación unitaria. El componente de liberación inmediata puede formularse mediante cualquier método conocido, tal como una capa que envuelve el componente de liberación programada o similar. El componente de liberación programada puede formularse para liberar a tiempos ilustrativos descritos anteriormente. Las relaciones ilustrativas de liberación inmediata ("IR") de un agente activo con respecto a una liberación programada ("TR") de un agente activo son aproximadamente de 10 % de IR a aproximadamente 90 % de TR, aproximadamente 15 % de IR a aproximadamente 85 % de TR, aproximadamente 20 % de IR a aproximadamente 80 % de TR, aproximadamente 25 % de IR a aproximadamente 75 % de TR, aproximadamente 30 % de IR a aproximadamente 70 % de TR, aproximadamente 35 % de IR a aproximadamente 65 % de TR, aproximadamente 40 % de IR a aproximadamente 60 % de TR, aproximadamente 45 % de IR a aproximadamente 55 % de TR, o aproximadamente 50 % de IR a aproximadamente 50 % de TR. En ciertas modalidades, la liberación inmediata de un agente activo con respecto a la liberación programada de un agente activo es de aproximadamente un 25 % de IR a aproximadamente un 75 % de TR. En ciertas modalidades, la liberación inmediata de un agente activo con respecto a la liberación programada de un agente activo es de aproximadamente un 20 % de IR a aproximadamente un 80 % de TR.

Recubrimientos entéricos y sistemas dependientes del pH

La formulación también puede recubrirse con un recubrimiento entérico, que protege a un agente activo, por ejemplo, un ligando(s) de receptores quimiosensoriales, de la degradación en un ambiente ácido, tal como el estómago, y permite una liberación retardada en un área objetivo, por ejemplo, el duodeno, para la captación.

El recubrimiento entérico puede ser, como ejemplo no limitante, cera o sustancia similar a cera, tal como cera de carnauba, alcoholes grasos, aceites vegetales hidrogenados, zeína, goma laca, sacarosa, goma arábiga, gelatina, dextrina, polvo de cáscara de psyllium, polimetacrilatos, polimetacrilatos aniónicos, mezclas de polímero metacrílico, metacrilato de metilo), polímeros o copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y/o metacrílico, acetato ftalato de celulosa, trimeliato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa (HPMCP), acetato de ftalato de celulosa, maleato de celulosa, ftalato de alcohol polivinílico, succinato de acetato de hidroxipropilmelcelulosa (HPMCAS), hexahidroftalato de hidroxipropilmelcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, mezclas de polímero metacrílico, acrilato de etilo), etilcelulosa, metilcelulosa, propilcelulosa, succinato de quitosano, ftalato acetato de polivinilo (PVAP), polímeros de acetato de polivinilo carboximetiletilcelulosa y mezclas compatibles de los mismos. Además, puede proporcionarse una película intermedia inactiva entre el agente activo, por ejemplo, un ligando(s) de receptores quimiosensoriales, y el recubrimiento entérico para evitar la interacción del agente activo con el recubrimiento entérico.

Los recubrimientos entéricos pueden formularse para liberar el agente activo, por ejemplo, un(os) ligando(s) de receptores quimiosensoriales, a un pH deseado mediante el uso de combinaciones de polímeros entéricos. Se conoce bien que diferentes localizaciones del sistema gastrointestinal tienen pH específicos. Por ejemplo, el duodeno puede corresponder a un entorno de pH 5,5 y el yeyuno puede corresponder a un entorno de pH 6,0. En algunas modalidades, los recubrimientos entéricos se formulan para liberar un(os) ligando(s) de receptores quimiosensoriales en un inicio de un pH que incluye aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6, aproximadamente pH 6,5 o aproximadamente pH 7. En modalidades con múltiples liberaciones, los recubrimientos entéricos se formulan para liberar en un inicio de dos o más valores de pH. En ciertas modalidades, los recubrimientos entéricos se formulan para liberar en un inicio de pH 5,5, 6,0, 6,5 y 7,0. En ciertas modalidades, los recubrimientos entéricos se formulan para liberar en un inicio de pH 5,5, 6,0 y 6,5. En ciertas modalidades, los recubrimientos entéricos se formulan para liberar en el duodeno, yeyuno, íleon e intestino inferior. En otras modalidades más, los recubrimientos entéricos se usan en combinación con otros sistemas de liberación tales como un sistema de liberación programada.

En otras modalidades más, los recubrimientos entéricos se usan en combinación con formas de dosificación unitarias de liberación inmediata/liberación modificada. Por ejemplo, una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido bicapa con un componente de 20 % de IR/80 % de MR de ligando(s) de receptores quimiosensoriales, puede recubrirse con un recubrimiento entérico que libera a pH 6,5 para que la liberación se retrase hasta que la forma de dosificación alcance un pH de 6,5, lo que libera de esta manera el componente IR inmediatamente y el componente MR de acuerdo con sus propiedades de liberación MR. En ciertos casos, los recubrimientos entéricos se usan en combinación con formas de dosificación unitarias de liberación inmediata/liberación programada.

65 Sistemas gastrorretentivos

- En la presente descripción se describen formas de dosificación que exhiben una residencia gástrica prolongada, que poseen cierta resistencia al patrón de ondas de motilidad presente en el tracto gastrointestinal que sirven para impulsar material a través de él. Esto se logra, en algunas modalidades, al proporcionar simultáneamente a la forma de dosificación una combinación de características de extensión de la residencia gástrica, lo que incluye la flotación en el líquido gástrico, la adhesión a las superficies mucosas del tracto gastrointestinal y la hinchazón hasta un tamaño que retrasa el paso a través del piloro. En algunas modalidades, la formación de microgeles se produce tras la exposición al fluido gástrico.
- 5 Con las enseñanzas descritas en la presente descripción, los expertos en la técnica podrán elaborar y usar las composiciones abarcadas por los métodos de la presente invención. En algunas modalidades, los sistemas gastrorretentivos (liberación sostenida) descritos en la presente descripción se usan en los métodos de la presente invención.
- 10 Sistemas flotantes
- 15 La propiedad de flotación de la forma de dosificación está diseñada para tener baja densidad y, por lo tanto, flotar en los fluidos gástricos hasta que la forma de dosificación o bien se desintegra (y las partículas resultantes se vacían del estómago) o absorbe fluido hasta el punto de que ya no flota y puede pasar más fácilmente desde el estómago con una onda de motilidad responsable del vaciamiento gástrico.
- 20 En algunas de las modalidades descritas en la presente descripción, mientras el sistema flota sobre el contenido gástrico, el ingrediente activo se libera lentamente del sistema a la velocidad deseada. Después de la liberación del ingrediente activo, el sistema residual se vacía del estómago. El sistema puede requerir un contenido gástrico mínimo (al menos unos 200 ml) necesario para lograr el principio de flotación adecuado, lo que puede lograrse al tomar la forma de dosificación con una taza de agua. También se requiere un nivel mínimo de fuerza de flotación (F) para mantener la forma de dosificación en flotación de manera confiable sobre la superficie del contenido del estómago/comida.
- 25
- 30 En dependencia de las propiedades deseadas de la composición, puede ser útil usar uno o más de los siguientes sistemas: sistemas hidrodinámicamente equilibrados (HBS) de una o varias unidades, sistemas de generación de gas de una o varias unidades, microesferas huecas y sistemas formadores de balsa. Diversos factores, tales como la fisiología gastrointestinal, las características de la forma de dosificación y los factores relacionados con el paciente influirán en la flotabilidad de la forma de dosificación. Con el conocimiento de la técnica y la enseñanza proporcionada en la presente descripción, los expertos en la técnica sabrán fácilmente cómo implementar estos sistemas.
- 35
- 40 Pueden prepararse formas de dosificación flotantes donde se crea flotabilidad a través de tres posibles mecanismos. El primer mecanismo es la incorporación de componentes de formulación con una densidad suficientemente baja para permitir que floten en el contenido del estómago. Dichos sistemas no necesitan desintegrarse en pequeños pedazos para vaciarse del estómago, sino que se erosionan lentamente, pierden gradualmente flotabilidad y eventualmente se expulsan del estómago. Este enfoque puede ser especialmente útil para ingredientes activos u otros ingredientes activos administrados en dosis bajas (unos pocos cientos de miligramos por día o menos) o que tengan baja solubilidad en agua. Sin embargo, estas propiedades tienen una utilidad limitada cuando se requieren dosis más altas o con ingredientes activos altamente solubles en agua. En estos casos, se necesitarían grandes cantidades de polímero para retardar la liberación del fármaco o del ingrediente activo. En dependencia de la cantidad de polímero, una forma de dosificación en cápsula puede no ser viable debido a limitaciones de tamaño. Además, la distribución homogénea de fármacos u otros ingredientes activos en un comprimido de esta forma puede acompañarse de una liberación inicial rápida e indeseable del fármaco o ingrediente activo. Nuevamente, esto se ve más a menudo con fármacos o ingredientes activos muy solubles en agua.
- 45
- 50 El segundo mecanismo es la formación de una forma de dosificación bicapa donde la flotabilidad se origina desde una capa separada a la capa activa. Este enfoque puede superar algunos de los problemas encontrados con el sistema analizado anteriormente.
- 55
- 60 El tercer mecanismo es la incorporación de uno o más agentes generadores de gas. Los agentes generadores de gas reaccionan con el fluido gástrico para generar gas. Subsecuentemente, este gas queda atrapado dentro de la forma de dosificación, lo que da como resultado la flotación en el fluido gástrico. Este enfoque puede ofrecer un mejor control sobre el grado, el tiempo de inicio y la persistencia de la flotación. La patente de EE. UU. n.º 4,844,905, describe un sistema con un núcleo cargado de ingrediente activo rodeado por una capa generadora de gas, que a su vez estaba rodeada por una capa polimérica responsable de controlar la liberación del ingrediente activo del sistema. En algunas modalidades, el componente generador de gas al interactuar con el fluido gástrico genera dióxido de carbono o dióxido de azufre que queda atrapado dentro de la matriz de microgel hidratado del agente gelificante.
- 65 Los componentes generadores de gas útiles en las composiciones descritas en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, una combinación de una o más sales de bicarbonato y carbonato de metales del Grupo I y del

Grupo II, lo que incluye carbonatos, sulfitos y bicarbonatos solubles en agua de sodio, potasio y calcio tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, metabisulfito de sodio, carbonato de calcio. El componente generador de gas puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 2-50 % en peso.

5 Los comprimidos flotantes pueden tener una densidad aparente inferior al líquido gástrico, de modo que permanecen flotantes en el estómago sin afectar la tasa de vaciamiento gástrico durante un período de tiempo prolongado.

10 Las limitaciones de las formas de dosificación flotantes incluyen que la administración requiere una cantidad adecuada de líquido (el contenido gástrico normal podría ser tan pequeño como unas pocas decenas de mililitros) y su posible dependencia de la postura. Un paciente sentado en posición vertical puede asegurar la residencia gástrica prolongada de una forma de dosificación flotante, mientras que un paciente en posición supina puede permitir la presentación rápida de la forma de dosificación flotante al píloro y de esta forma permitir la salida rápida de la forma de dosificación del estómago (ver Timmermans y otros, *J. Pharm. Sci.* 1994, 83, 18-24).

15 Sistemas bioadhesivos

20 Los sistemas de suministro bioadhesivos se diseñan para absorber líquido gástrico de manera que la capa externa se convierte en un material viscoso y adherente que se adhiere a la capa de moco/mucosa gástrica. Esto aumenta la retención gástrica hasta que las fuerzas adhesivas se debilitan, por ejemplo, al continuar la hidratación de la capa exterior de la forma de dosificación o mediante la aplicación persistente de cizallamiento. El policarbófilo se ha identificado como un polímero adecuado para la adhesión de formas de dosificación administradas por vía oral a la mucosa gástrica (ver Longer y otros, *J. Pharm. Sci.*, 1985, 74, 406-411). Debe señalarse que se ha encontrado que el éxito observado en modelos animales con dichos sistemas no es confiable al trasladarse a humanos debido a diferencias en las cantidades de mucosa, consistencia y diferencias de recambio entre animales y humanos.

25 Como se describe en la presente descripción, la combinación de bioadhesividad con materiales de baja densidad (es decir, menos densos que el fluido gástrico) mantiene la flotación a la vez que prolonga el tiempo de retención gástrica (TRG) al permitir que la composición flote en la región superior del estómago. Debido a que la forma de dosificación también tiene características bioadhesivas, en algunas modalidades, la forma de dosificación también 30 se adherirá ella misma a la mucosa gástrica.

35 Un sistema bioadhesivo ilustrativo se describe en Lichtenberger y otros, patente de EE. UU. núm. 5,763,422, que asocia fosfolípidos zwitteriónicos tales como dipalmitoil fosfatidilcolina con principios activos de forma covalente o no covalente. Los fosfolípidos zwitteriónicos pueden recubrir los aspectos luminales de la capa de gel mucoso del tracto 40 gastrointestinal superior. Se contempla que esta formulación da como resultado una disminución inducida de la hidrofobicidad de la mucosa y las propiedades de barrera para el ingrediente activo. Un sistema de este tipo disponible comercialmente es de PLx Pharma con el nombre comercial PLxGuard™.

45 Sistemas de hinchamiento

40 Las composiciones descritas en la presente descripción deben ser de un tamaño que permita tragar la forma de dosificación. Después de la ingestión, las composiciones descritas en la presente descripción se hinchan. En algunas modalidades, las composiciones se hinchan hasta un tamaño que impide el paso a través del píloro hasta 45 después de que la liberación del ingrediente activo ha progresado hasta un grado requerido.

45 Las formas de dosificación descritas en la presente descripción pueden comprender polímeros erosionables hidrófilos. En estas modalidades, tras absorber fluido gástrico, la forma de dosificación se hincha durante un período corto de tiempo hasta un tamaño que favorecerá la retención gástrica prolongada. Esto permite el suministro sostenido del ingrediente activo al sitio de absorción.

50 Cuando las formas de dosificación se hacen de un polímero o polímeros erosionables hidrófilos, se erosionan fácilmente durante un período de tiempo razonable para permitir el paso desde el estómago. El período de tiempo de expansión es tal que esto no se producirá en el esófago y si la forma de dosificación pasa al intestino en un estado 55 parcialmente hinchado, la erosiónabilidad y la naturaleza elástica del polímero hidratado eliminarán la posibilidad de obstrucción intestinal por la forma de dosificación.

60 Se encuentran disponibles diversos tipos de polímeros para proporcionar sistemas que se hincharán y después liberarán gradualmente el ingrediente activo a partir de las formas de dosificación hinchadas. Por ejemplo, las formas de dosificación de disolución de ingrediente activo pueden comprender polímeros hidrófilos lineales. Tras la hidratación, estos polímeros hidrófilos lineales, que no tienen una estructura reticulada covalentemente, pueden 65 formar una capa gelatinosa en la superficie de la forma de dosificación. El espesor y la durabilidad de esta capa gelatinosa dependen de varios factores tales como la concentración, el peso molecular y la viscosidad del(de los) polímero(s) que comprende(n) la forma de dosificación. A concentraciones más altas, las cadenas poliméricas lineales se entrelazan en mayor grado. Esto puede dar como resultado una reticulación virtual y la formación de una capa de gel más fuerte. A medida que se disuelven las cadenas lineales hinchadas del polímero hidrófilo, la capa de

gel se erosiona y se libera el ingrediente activo. En estas modalidades, la tasa de erosión de la forma de dosificación ayuda a controlar la tasa de liberación del ingrediente activo.

5 Pueden usarse polímeros reticulados tales como polímero de ácido poliacrílico (PAA) en la matriz de la forma de dosificación. En estado seco, las formas de dosificación formuladas con polímeros de ácido poliacrílico reticulado contienen el ingrediente activo atrapado dentro de un núcleo vítreo. A medida que se hidrata la superficie externa del comprimido, forma una capa gelatinosa. Se cree que esta capa es diferente a las matrices tradicionales porque los hidrogeles no son cadenas de polímero entrelazadas, sino microgeles discretos compuestos por muchas partículas de polímero. La red de reticulación permite el atrapamiento de ingredientes activos en los dominios de hidrogel.

10 10 Debido a que estos hidrogeles no son solubles en agua, no se disuelven ni se erosionan de la misma manera que los polímeros lineales. En cambio, cuando el hidrogel se hidrata completamente, la presión osmótica desde el interior actúa para romper la estructura al desprender trozos discretos del hidrogel. El ingrediente activo puede difundirse a través de la capa de gel a una tasa uniforme.

15 15 Aunque no se desea limitarse a ninguna teoría en particular, se postula que a medida que aumenta la concentración del ingrediente activo dentro de la matriz del gel y aumenta su actividad termodinámica o potencial químico, la capa de gel alrededor del núcleo del ingrediente activo actúa como una membrana que controla la velocidad, lo que da como resultado una liberación lineal del ingrediente activo. Con estos sistemas, las velocidades de disolución del ingrediente activo se ven afectadas por diferencias sutiles en las velocidades de hidratación e hinchamiento de los hidrogeles poliméricos individuales. Estas propiedades de los hidrogeles poliméricos dependen de diversos factores tales como la estructura molecular de los polímeros, lo que incluye la densidad de reticulación, el entrelazamiento de cadenas y la cristalinidad de la matriz polimérica. El grado y la velocidad de hinchamiento también dependen del pH y del medio de disolución. Los canales que se forman entre los hidrogeles poliméricos también están influenciados por la concentración del polímero y el grado de hinchamiento. El aumento de la cantidad de polímero o del grado de hinchamiento del polímero disminuye el tamaño de los canales.

20 25 Los polímeros de ácido poliacrílico reticulado proporcionan características de hinchamiento rápidas y eficientes tanto en el fluido gástrico simulado (SGF) como en el fluido intestinal simulado (SIF) y producen formas de dosificación de excelente dureza y baja friabilidad. Además, los polímeros de ácido poliacrílico reticulados también pueden proporcionar tiempos de disolución más largos a concentraciones más bajas que otros excipientes.

30 35 La solubilidad del compuesto también es importante para la liberación del ingrediente activo a partir de formas de dosificación que comprenden polímeros de ácido poliacrílico reticulado. Los compuestos poco solubles tienden a repartirse hacia los dominios más hidrófobos del sistema, tal como la cadena principal acrílica del polímero. Los compuestos altamente solubles en agua experimentan una liberación controlada por difusión debido a la rápida disolución del ingrediente activo a través de los espacios intersticiales llenos de agua entre los microgeles.

40 Con la combinación de suficientes propiedades de hinchamiento, flotación y/o bioadhesión, las formas de dosificación descritas y útiles en la presente invención logran una retención gástrica independientemente de si el sujeto está en modo de alimentación o en modo de ayuno.

45 Un medio de lograr una partícula hinchable es dispersar el ingrediente activo en una matriz sólida formada por una sustancia que absorbe el fluido gástrico y se hincha como resultado del fluido absorbido. (Ver, por ejemplo, las patentes de EE. UU. núms. 5,007,790, 5,582,837 y 5,972,389 y el documento WO 98/55107).

50 55 Las matrices poliméricas son útiles para lograr una liberación controlada del ingrediente activo durante un período de tiempo prolongado. Dicha liberación sostenida o controlada se logra ya sea al limitar la velocidad a la que el fluido gástrico circundante puede difundirse a través de la matriz y alcanzar el ingrediente activo, disolver el ingrediente activo y difundirse nuevamente con el ingrediente activo disuelto, o mediante el uso de una matriz que se erosiona lentamente. (Ver, por ejemplo, las patentes de EE. UU. núms. 4,915,952, 5,328,942, 5,451,409, 5,783,212, 5,945,125, 6,090,411, 6,120,803, 6,210,710, 6,217,903 y los documentos WO 96/26718 y WO 97/18814).

60 65 La patente de EE. UU. núm. 4,434,153, describe el uso de una matriz de hidrogel que absorbe fluido para hincharse y alcanzar un tamaño que favorezca una retención gástrica prolongada. Esta matriz rodea una pluralidad de diminutas píldoras que consisten en un ingrediente activo con una pared que controla la velocidad de liberación de ácido graso y cera que rodea cada una de las píldoras.

70 75 Las patentes de EE. UU. núms. 5,007,790 y 5,582,837, y el documento WO 93/18755, describen un polímero de hidrogel hinchable con partículas de ingrediente activo embebidas en su interior. Estas partículas se disuelven una vez que se hidrata la matriz de hidrogel. La matriz hinchada tiene un tamaño que favorece la retención gástrica, pero solo el ingrediente activo disuelto alcanza la mucosa y este puede suministrarse de manera sostenida. Por lo tanto, dicho sistema no daña la mucosa con partículas sólidas de ingrediente activo irritante y es adecuado para suministrar el ingrediente activo al tracto gastrointestinal superior. Estos sistemas solo se aplican en el caso de ingredientes activos de solubilidad en agua limitada.

Sistemas gastrorretentivos estratificados

- Los sistemas de suministro de ingredientes activos gastrorretentivos estratificados descritos en, por ejemplo, la patente de EE. UU. 6,685,962, pueden usarse en los métodos de liberación sostenida descritos en la presente descripción. En general, dichos sistemas de suministro tienen un agente activo o fármaco asociado con una matriz que está fijada o unida a una membrana. La membrana evita la evacuación del estómago, lo que permite de esta manera que el agente activo/matriz se retenga en el estómago durante 3-24 horas.
- El sistema matriz/membrana puede ser un sistema multicapa, lo que incluye, pero no se limita a, un sistema bicapa. Además, la matriz/membrana puede administrarse como una configuración plegada dentro de una cápsula, lo que incluye, pero no se limita a, una cápsula de gelatina.
- La matriz de dichos sistemas de suministro puede ser de una o varias capas y tener una configuración geométrica bidimensional o tridimensional. La matriz puede comprender un polímero seleccionado de un polímero degradable, lo que incluye, pero no se limita a, un polímero hidrófilo que no es instantáneamente soluble en fluidos gástricos, un polímero entérico sustancialmente insoluble a pH inferior a 5,5, un polímero hidrófobo; o cualquier mezcla de los mismos. Además, la matriz puede comprender un polímero no degradable; o una mezcla de al menos un polímero degradable y al menos un polímero no degradable.
- Los polímeros hidrófilos de dichos sistemas de suministro pueden ser cualquier polímero hidrófilo, lo que incluye, pero no se limita a, una proteína, un polisacárido, un poliacrilato, un hidrogel o cualquier derivado de los mismos. Sólo a modo de ejemplo, dichas proteínas son proteínas derivadas de tejidos conectivos, tales como gelatina y colágeno, o una albúmina tal como albúmina de suero, albúmina de leche o albúmina de soja. Sólo a modo de ejemplo, dichos polisacáridos son alginato de sodio o carboximetilcelulosa. Sólo a modo de ejemplo, otros polímeros hidrófilos pueden ser alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona o poliacrilatos, tal como polihidroxietilmacrilato. Además, el polímero hidrófilo puede reticularse con un agente de reticulación adecuado. Dichos agentes de reticulación se conocen bien en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, aldehídos (por ejemplo, formaldehído y glutaraldehído), alcoholes, iones di, tri o tetravalentes (por ejemplo, iones de aluminio, cromo, titanio o circonio), cloruros de acilo (por ejemplo, cloruro de sebacoilo, cloruro de tetraftaloiilo) o cualquier otro agente de reticulación adecuado, tal como urea, bis-diazobencidina, cloruro de fenol-2,4-disulfonilo, 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno, 3,6-bis-(mercurometil)-dioxano urea, adipimidato de dimetilo, N,N'-etilen-bis-(yodoacetamida) o N-acetil homocisteína tiolactona. Otros hidrogeles adecuados y sus agentes de reticulación adecuados se enumeran, por ejemplo, en el Handbook of Biodegradable Polymers [A. J. Domb, J. Kost y D. M. Weisman, Eds. (1997) Harwood Academic Publishers].
- El polímero entérico usado en dichos sistemas de suministro estratificados es un polímero que es sustancialmente insoluble en un pH inferior a 5,5. Sólo a modo de ejemplo, dichos polímeros entéricos incluyen goma laca, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmelcelulosa o copolímeros de metilmacrilato-ácido metacrílico.
- Los polímeros hidrófobos no degradables usados en dichos sistemas de suministro estratificados incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, copolímero de ésteres de ácido acrílico-ácido metacrílico, polietileno, poliamida, cloruro de polivinilo, acetato de polivinilo y mezclas de los mismos.
- Los polímeros hidrófobos degradables usados en dichos sistemas de suministro estratificados incluyen, pero no se limitan a, polí(alfa-hidroxiácidos), tales como polí(ácido láctico), polí(ácido glicólico), copolímeros y mezclas de los mismos.
- Las membranas usadas en dichos sistemas de suministro estratificados tienen una resistencia mecánica sustancial y pueden ser continuas o discontinuas. Dichas membranas pueden comprender, sólo a modo de ejemplo, éteres de celulosa y otros derivados de celulosa tales como nitrato de celulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa o acetato propionato de celulosa; poliésteres, tales como tereftalato de polietileno, poliestireno, incluidos copolímeros y mezclas de los mismos; polilactidas, lo que incluye copolímeros de las mismas con p-dioxanona, poliglicolídos, polilactidoglicolídos; poliolefinas, lo que incluye polietileno y polipropileno; fluoroplásticos, tales como fluoruro de polivinilideno y politetrafluoroetileno, lo que incluye copolímeros de los mismos con hexafluoropropileno o etileno; cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de polivinilideno, copolímeros de etileno alcohol vinílico, alcoholes polivinílicos, copolímeros de metacrilato de amonio y otros poliacrilatos y polimetacrilatos; poliacrilonitrilos; poliuretanos; poliftalamidas; poliamidas; poliimidadas; poliamida-imidas; polisulfonas; poliétersulfonas; sulfuros de polietileno; polibutadieno; polimetil penteno; óxido de polifenileno (que puede modificarse); polieterimidas; polihidroxialcanoatos; poliarilatos y policarbonatos derivados de tirosina, lo que incluye poliéstercarbonatos, polianhídridos, éteres de polifenileno, polialquenámeros, polímeros de acetal, polialilios, polímeros fenólicos, formaldehídos de polimelamina, polímeros epoxi, policetonas, acetatos de polivinilo y carbazoles de polivinilo.
- El agente activo o compuesto asociado con la matriz puede estar en forma de partículas o puede estar en forma de polvo crudo, o solubilizarse, dispersarse o embeberse en un líquido, semisólido, micro o nanopartículas, micro o nanoesferas, comprimido, o cápsula adecuados. El compuesto, o las mezclas de compuestos, en cualquiera de

dichas formas, pueden embeberse en al menos una capa de la matriz del sistema de administración. Alternativamente, en una matriz multicapas, lo que incluye, pero no se limita a, una matriz bicapa, el ingrediente activo puede quedar atrapado entre cualquiera de las dos capas, ya sea en forma libre o contenido dentro de un medio que contenga compuesto tal como, solo a modo de ejemplo, en un comprimido o cápsula.

5 Sistemas gastrorretentivos en microcápsulas

10 Los sistemas gastrorretentivos en microcápsulas descritos en las patentes de EE. UU. núms. 6,022,562, 5,846,566 y 5,603,957, pueden usarse en los métodos de liberación sostenida descritos en la presente descripción. Las micropartículas de un agente activo o fármaco se recubren por pulverización con un material que consiste en una mezcla de un derivado de polímero formador de película, un plastificante hidrófobo, un agente funcional y un polímero que contiene nitrógeno. Las microcápsulas resultantes tienen un tamaño inferior o igual a 1000 micras (μm) y, en ciertos casos, dichas microcápsulas tienen un tamaño entre 100 y 500 micras. Estas microcápsulas permanecen en el intestino delgado durante al menos 5 horas.

15 Los derivados de polímeros formadores de película usados en dichas microcápsulas incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, acetato de celulosa y derivados de celulosa no hidrosolubles. Los polímeros que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, poliacrilamida, poli-N-vinilamida, poli-N-vinil-lactamo y polivinilpirrolidona. El plastificante usado en dicha microcápsula incluye, pero no se limita a, ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, ésteres de alcohol cetílico, aceite de ricino y cutina. El agente tensioactivo y/o lubricante usado en dicha microcápsula incluye, pero no se limita a, tensioactivos aniónicos, tales como, a modo de ejemplo, las sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos de ácidos grasos, ácido esteárico y/o ácido oleico, tensioactivos no iónicos, tales como a modo de ejemplo, ésteres polioxietilenados de sorbitán y/o ésteres polioxietilenados de sorbitán y/o derivados polioxietilenados de aceite de ricino; y/o lubricantes tales como estearatos, tales como, a modo de ejemplo, calcio, magnesio, estearato de aluminio, estearato de zinc, estearilfumarato, estearilfumarato de sodio y behenato de glicerilo.

Otros sistemas de liberación modificada/gastrorretentivos

30 Los siguientes sistemas ilustrativos de liberación modificada y gastrorretentivos son útiles para las composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales. En un ejemplo no limitante, el quitosano y mezclas de quitosano con carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na) se han usado como vehículos para la liberación sostenida de ingredientes activos, como describen Inouye y otros, Drug Design and Delivery 1: 297-305, 1987. Las mezclas de estos compuestos y agentes de las combinaciones de la invención, cuando se comprimen a 200 kg/cm², forman un comprimido a partir del cual el agente activo se libera lentamente tras la administración a un sujeto. El perfil de liberación puede cambiarse mediante la variación de las proporciones de quitosano, CMC-Na y agente(s) activo(s). Los comprimidos también pueden contener otros aditivos, lo que incluye lactosa, CaHPO₄ dihidratado, sacarosa, celulosa cristalina o croscarmelosa de sodio.

40 En otro ejemplo no limitante, Baichwal, en la patente de EE. UU. núm. 6,245,356, describe formas de dosificación sólidas orales de liberación sostenida que incluyen partículas aglomeradas de un medicamento terapéuticamente activo en forma amorfa, un agente gelificante, un agente potenciador de la resistencia del gel ionizable y un diluyente inerte. El agente gelificante puede ser una mezcla de una goma xantano y una goma de algarrobo capaz de reticularse con la goma xantano cuando las gomas se exponen a un fluido ambiental. Preferentemente, el agente potenciador de gel ionizable actúa para mejorar la fuerza de reticulación entre la goma xantano y la goma de algarrobo y prolonga de esta manera la liberación del componente de medicamento de la formulación. Además de la goma xantana y la goma de algarrobo, los agentes gelificantes aceptables que también pueden usarse incluyen aquellos agentes gelificantes bien conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen gomas de origen natural o de origen natural modificado tales como alginatos, carragenina, pectina, goma guar, almidón modificado, hidroxipropilmetylcelulosa, metilcelulosa y otros materiales o polímeros celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetylcelulosa de sodio, y mezclas de los anteriores.

55 En otra formulación no limitante útil para las combinaciones de la invención, Baichwal y Staniforth en la patente de EE. UU. núm. 5,135,757 describen una granulación de liberación lenta fluida para su uso como excipiente farmacéutico que incluye de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 por ciento en peso o más de un material hidrófilo que incluye un heteropolisacárido (tal como, por ejemplo, goma xantano o un derivado de la misma) y un material polisacárido capaz de reticulizar el heteropolisacárido (tal como, por ejemplo, galactomananos, y con la máxima preferencia, goma de algarrobo) en presencia de soluciones acuosas, y de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 por ciento en peso de un relleno farmacéuticamente inerte (tal como, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, xilitol, fructosa o mezclas de los mismos). Despues de mezclar el excipiente con una combinación de compuesto tricíclico/corticosteroide, o agente de combinación, de la invención, la mezcla se comprime directamente en formas de dosificación sólidas tales como comprimidos. Los comprimidos formados de esta forma liberan lentamente el medicamento cuando se ingieren y se exponen a los fluidos gástricos. Al variar la cantidad de excipiente con respecto al medicamento, puede lograrse un perfil de liberación lenta.

En otro ejemplo no limitante, Shell, en la patente de EE. UU. núm. 5,007,790, describe formas de dosificación de fármacos orales de liberación sostenida que liberan un ingrediente activo en solución a una velocidad controlada por la solubilidad del ingrediente activo. La forma de dosificación comprende un comprimido o cápsula que incluye una pluralidad de partículas de una dispersión de un ingrediente activo de solubilidad limitada en un polímero reticulado hidrófilo, hinchable en agua, que mantiene su integridad física durante la vida útil de la dosificación pero que después se disuelve rápidamente. Una vez ingeridas, las partículas se hinchan para promover la retención gástrica y permitir que el líquido gástrico penetre en las partículas, disuelva el ingrediente activo y lo filtre de las partículas, lo que asegura que el ingrediente activo llegue al estómago en el estado de solución, que es menos dañino para el estómago que el ingrediente activo en estado sólido. La eventual disolución programada del polímero depende de la naturaleza del polímero y del grado de reticulación. El polímero es no fibrilar y sustancialmente soluble en agua en su estado no reticulado, y el grado de reticulación es suficiente para permitir que el polímero permanezca insoluble durante el período de tiempo deseado, normalmente al menos de aproximadamente 4 horas a 8 horas hasta 12 horas, con la elección en dependencia del ingrediente activo incorporado y el tratamiento médico involucrado. Ejemplos de polímeros reticulados adecuados que pueden usarse en la invención son gelatina, albúmina, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico y quitina. En dependencia del polímero, la reticulación puede lograrse mediante tratamiento térmico o por radiación o mediante el uso de agentes de reticulación tales como aldehídos, poliaminoácidos, iones metálicos y similares.

En un ejemplo adicional no limitante, las microesferas de silicona para el suministro de fármacos gastrointestinal con pH controlado se han descrito por Carelli y otros, Int. J. Pharmaceutics 179: 73-83, 1999. Las microesferas son hidrogeles poliméricos semiinterpenetrantes sensibles al pH hechos de proporciones variables de polí(ácido metacrílico-co-metilmacrilato) (Eudragit L100 o Eudragit S100) y polietilenglicol 8000 reticulado que se encapsulan en microesferas de silicona. Las formulaciones de liberación lenta pueden incluir un recubrimiento que no es fácilmente soluble en agua pero que es atacado y eliminado lentamente por el agua, o a través del cual el agua puede penetrar lentamente. De esta forma, por ejemplo, las combinaciones de la invención pueden recubrirse por pulverización con una solución de un aglutinante en condiciones de fluidización continua, tal como describen Kitamori y otros, patente de EE. UU. núm. 4,036,948. Los ejemplos de aglutinantes solubles en agua incluyen almidón gelatinizado previamente (por ejemplo, almidón de maíz gelatinizado previamente, almidón de patata blanco gelatinizado previamente), almidón modificado gelatinizado previamente, celulosas solubles en agua (por ejemplo hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetilcelulosa), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, dextrina, goma arábiga y gelatina, aglutinantes solubles en solventes orgánicos, tales como derivados de celulosa (por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, etilcelulosa).

Las combinaciones de la invención, o un componente de las mismas, con propiedades de liberación sostenida, también pueden formularse mediante técnicas de secado por pulverización. Puede prepararse otra forma más de combinaciones de liberación sostenida mediante microencapsulación de partículas de agentes de combinación en membranas que actúan como células de microdiálisis. En dicha formulación, el fluido gástrico penetra en las paredes de la microcápsula e hincha la microcápsula, lo que permite que el agente o los agentes activos hagan diálisis (ver, por ejemplo, Tsuei y otros, patente de EE. UU. núm. 5,589,194). Un sistema de liberación sostenida disponible comercialmente de este tipo consiste en microcápsulas que tienen membranas de goma acacia/gelatina/alcohol etílico. Este producto está disponible en Eurand Limited (Francia) con el nombre comercial Diffucaps™. Las microcápsulas formuladas de esta forma pueden transportarse en una cápsula de gelatina convencional o comprimirse. Puede formularse un comprimido bicapa para una combinación de la invención en la que se hacen diferentes granulaciones personalizadas para cada agente de la combinación y los dos agentes se comprimen en una prensa de dos capas para formar un único comprimido.

Cuando se deseé, pueden prepararse formulaciones con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Un tipo común de formulación de liberación controlada que puede usarse para los propósitos de la presente invención comprende un núcleo inerte, tal como una esfera de azúcar, recubierto con una capa interna que contiene el ingrediente activo y una capa de membrana externa que controla la liberación del ingrediente activo desde la capa interna. También se conocen en la técnica otras formulaciones para la liberación dirigida de compuestos en el tracto gastrointestinal y se contemplan para su uso con la invención descrita en la presente descripción. Los sistemas ilustrativos para dirigir el suministro de una sustancia al tracto gastrointestinal superior y/o inferior incluyen las formulaciones del sistema TIMERx®. Este sistema de formulación de liberación controlada proporciona liberación temporal alterada (SyncroDose™) así como también liberación bifásica (Geminex®). (Ver, por ejemplo, Staniforth y Baichwal, TIMERx®: novel polysaccharide composites for controlled/programmed release of active ingredients in the gastrointestinal tract, Expert Opin. Drug Deliv., 2(3): 587-89 (2005)). Mediante el uso de formulaciones como estas para la invención descrita en la presente descripción, pueden crearse composiciones que se dirigen al tracto gastrointestinal superior, al tracto gastrointestinal inferior o a ambos, además de controlar temporalmente la liberación de dichos compuestos en cualquiera de estas localizaciones.

Un ejemplo no limitante de una formulación de suministro al tracto gastrointestinal inferior comprende un comprimido para el suministro al tracto gastrointestinal inferior. La composición interna del comprimido comprende de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 10,0 % en peso de un ingrediente activo adecuado; de aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 98 % en peso de una goma hidrocoloide que puede obtenerse

5 a partir de plantas superiores; y de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 50 % en peso de un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un aglutinante. Pueden estar presentes otros materiales opcionales que ayudarán a establecer las características deseadas de la composición farmacéutica. Estos incluyen materiales que pueden mejorar la absorción del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal inferior, pueden proteger al ingrediente activo contra la degradación, pueden prevenir la disolución y similares. Opcionalmente, alrededor de la composición interna del comprimido hay un recubrimiento que es, preferentemente, de material polimérico entérico.

10 La formulación se diseña para aprovechar (1) las características protectoras del hidrocoloide obtenible a partir de plantas superiores en el tracto gastrointestinal superior y (2) las características desintegrantes del hidrocoloide en el tracto gastrointestinal inferior. Por lo tanto, la composición interna del comprimido puede tener uno de varios diseños: (a) puede ser una matriz de una cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo uniformemente disperso en combinación con un alto porcentaje del hidrocoloide y una cantidad generalmente menor de otros excipientes; (b) puede tener un núcleo, en el que se concentra el ingrediente activo, rodeado por una capa de material que está libre del ingrediente activo y que tiene un alto porcentaje del hidrocoloide y una cantidad generalmente menor de otros excipientes; (c) puede tener un gradiente de concentración del ingrediente activo de manera que exista una mayor cantidad en el núcleo del comprimido con cantidades menores en las múltiples capas que rodean el núcleo y muy poco o ningún ingrediente activo en la capa externa. Ya sea que el diseño del comprimido sea el de (a), (b) o (c) anteriores, la especificidad para el suministro regional al tracto gastrointestinal inferior se mejora al recubrir entéricamente el comprimido con un material de recubrimiento entérico apropiado.

15 Los hidrocoloides se obtienen a partir de plantas superiores. Por "planta superior" se entiende un organismo del reino vegetal que carece de poder de locomoción, tiene paredes celulares de celulosa, crece por síntesis de sustancias inorgánicas e incluye las plantas vasculares (o traqueofitas) de la división Spermatophyta, particularmente las de la clase Angiospermas. Las gomas pueden extraerse de las raíces, legumbres, vainas, bayas, corteza, etc. Las gomas hidrocoloides representativas que pueden obtenerse a partir de plantas superiores incluyen goma guar, goma tragacanto, goma karaya (también denominada como goma kadaya) y goma de algarrobo (también denominada como goma de carob). Otras pueden resultar fácilmente evidentes para un experto en la técnica. Ver, por ejemplo, "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages" por Smith y Montgomery de ACS 20 Monograph Series, núm. 141, 1959, Reinhold Publishing Company y la 18^a edición del The Merck Index. Un hidrocoloide particularmente conveniente y útil es la goma guar, que es un polisacárido neutro y que consiste en moléculas largas de galactomanano con algunas uniones de cadenas laterales. Los hidrocoloides usados en la presente invención tienen generalmente alta viscosidad exhibida después de la hidratación, son normalmente lineales (al menos aproximadamente el 50 % en peso del compuesto es la cadena principal) y normalmente tienen un alto peso molecular, generalmente aproximadamente 3×10^5 daltons, más generalmente superior a 1×10^6 daltons. Generalmente, el hidrocoloide viene como una goma hidrocoloide en polvo y exhibe una viscosidad a una concentración del 1 % en una solución acuosa neutra de al menos aproximadamente 75 centipoises por segundo (cps) a 25 °C después de 24 horas, mediante el uso de un viscosímetro Brookfield (modelo LDF) con un husillo número 3 a 90 rpm, preferentemente, al menos 1×10^3 cps y con la máxima preferencia, al menos 40 aproximadamente 2×10^3 cps. Generalmente, la viscosidad aumenta al aumentar el peso molecular. Ver Meer Corporation, "An Introduction to Polyhydrocolloids". Las gomas hidrocoloides más útiles son aquellas en las que el hidrocoloide es un hidrocoloide polisacárido que se denomina químicamente como galactomanano. Los galactomananos son polisacáridos que consisten en cadenas largas de unidades de (1→4) - β -D-manopiranósilo a las que se unen cadenas laterales de una sola unidad de α -D-galactopiranósilo mediante enlaces (1→6). Los galactomananos se encuentran en una variedad de plantas, pero difieren en el tamaño molecular y en el número de cadenas laterales de D-galactosilo. Los galactomananos útiles en esta invención se encuentran comúnmente en los endospermas de las leguminosas.

45 50 El galactomanano puede obtenerse, por ejemplo, a partir de *cyamopsis tetragonolobus*, comúnmente denominado guar. Este exhibe un porcentaje de residuo de manosa de aproximadamente 64 % con un porcentaje de residuo de galactosa de aproximadamente 36 %. La goma guar disponible comercialmente tiene aproximadamente 66-82 % de polisacárido de galactomanano con impurezas que constituyen el resto de la composición. De acuerdo con las normas del Formulario Nacional (NF), la goma guar puede contener hasta 15 % en peso de agua, hasta 10 % en peso de proteína, hasta 7 % en peso de material insoluble en ácido y hasta aproximadamente 1,5 % en peso de cenizas. Las fuentes de goma guar disponible comercialmente son Aqualon Company, Wilmington, Del.; Meer Corporation, Cincinnati, Ohio; Stein Hall & Company y TIC Gums, Inc., Belcamp, Md.

55 60 65 Se conocen en la técnica otros hidrocoloides. Ver, por ejemplo, "The Chemistry of Plant Gums and Mucilages" de Smith y Montgomery de la serie A.C.S. Monograph, núm. 141, 1959, Reinhold Publishing Co. y la décimo octava edición de The Merck Index. En general, la cantidad de hidrocoloide que se usará es una cantidad que permita a la composición atravesar el tracto gastrointestinal superior sin una desintegración significativa y sin liberar cantidades significativas de ingrediente activo en el tracto gastrointestinal superior, es decir, para proporcionar un perfil de liberación retardada. Generalmente, esa cantidad de hidrocoloide será superior a aproximadamente 50 % pero inferior a aproximadamente 98 %. En dependencia de la variabilidad individual, si un sujeto ha comido o ha ayunado, y otros factores, un comprimido atravesará el estómago y el tracto intestinal superior en aproximadamente 3 a 6 horas. Durante este tiempo, se libera poco ingrediente activo (menos del 20 %, preferentemente, menos del 10 %)

del comprimido de esta invención. Una vez que el comprimido alcanza el tracto intestinal inferior, la liberación del ingrediente activo se desencadena por la degradación enzimática de la goma de galactomanano.

- 5 Un ejemplo no limitante de una formulación para el suministro gastrointestinal superior comprende una granulación de liberación lenta fluida para su uso como un excipiente farmacéutico que incluye de aproximadamente 20 a 10 aproximadamente 70 por ciento o más en peso de un material hidrófilo que incluye un heteropolisacárido (tal como, por ejemplo, goma xantano o un derivado de la misma) y un material polisacárido capaz de reticular el heteropolisacárido (tal como, por ejemplo, galactomananos, y con la máxima preferencia, goma de algarrobo) en presencia de soluciones acuosas, y de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 por ciento en peso de un relleno farmacéuticamente inerte (tal como, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, xilitol, fructosa o mezclas de los mismos). Después de mezclar el excipiente con los compuestos de la invención, la mezcla se comprime directamente en formas de dosificación sólidas tales como comprimidos. Los comprimidos formados de esta forma liberan lentamente el medicamento cuando se ingieren y se exponen a los fluidos gástricos. Al variar la cantidad de excipiente con respecto al medicamento, puede lograrse un perfil de liberación lenta.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- Un ejemplo no limitante de una formulación de administración gastrointestinal sostenida comprende una pluralidad de partículas de una dispersión de un ingrediente activo de solubilidad limitada en un polímero reticulado hidrófilo, hinchable en agua, que mantiene su integridad física durante la vida útil de la dosificación pero que después se disuelve rápidamente. Una vez ingeridas, las partículas se hinchan para promover la retención gástrica y permitir que el líquido gástrico penetre en las partículas, disuelva el ingrediente activo y lo filtre de las partículas, lo que asegura que el ingrediente activo llegue al estómago en el estado de solución, que es menos dañino para el estómago que el ingrediente activo en estado sólido. La eventual disolución programada del polímero depende de la naturaleza del polímero y del grado de reticulación. El polímero es no fibrilar y sustancialmente soluble en agua en su estado no reticulado, y el grado de reticulación es suficiente para permitir que el polímero permanezca insoluble durante el período de tiempo deseado. Ejemplos de polímeros reticulados adecuados que pueden usarse en la invención son gelatina, albúmina, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, alcohol polivinílico y quitina. En dependencia del polímero, la reticulación puede lograrse mediante tratamiento térmico o por radiación o mediante el uso de agentes de reticulación tales como aldehídos, poliaminoácidos, iones metálicos y similares.
- En otro ejemplo no limitante, Villa y otros, en la patente de EE. UU. núm. 6,773,720, describen un sistema de liberación modificada que contiene una matriz lipófila interna en la que se engloba un ingrediente activo y una matriz hidrófila externa en la que se dispersa la matriz lipófila. Primero, se engloba un ingrediente activo, tal como un(os) ligando(s) de receptores quimiosensoriales, en un excipiente lipófilo de bajo punto de fusión o una mezcla de excipientes a la vez que se calienta para ablandar y/o fundir el propio excipiente, que de esta manera incorpora el ingrediente activo mediante simple dispersión. Después de enfriar a temperatura ambiente, se forma una matriz inerte, que puede reducirse de tamaño para obtener gránulos de matriz que contienen las partículas del ingrediente activo. Los gránulos de matriz inerte se mezclan subsecuentemente junto con uno o más excipientes hidrófilos hinchables en agua. A este respecto, cuando la composición entra en contacto con fluidos biológicos, se forma una capa hinchada de alta viscosidad, que coordina las moléculas de solvente y actúa como barrera a la penetración del propio fluido acuoso dentro de la nueva estructura. Dicha barrera antagoniza el curioso "efecto estallido" provocado por la disolución del ingrediente activo englobado dentro de la matriz inerte, que a su vez está dentro de la matriz hidrófila. Un sistema de este tipo disponible comercialmente es el de Cosmo Technologies Limited (Italia) con el nombre comercial de tecnología MMX®. Las matrices lipófilas/hidrófilas pueden recubrirse entéricamente posteriormente para un suministro a pH específico.
- Se conocen en la técnica formulaciones para el suministro al intestino superior, el suministro al intestino inferior o a ambos. El direccionamiento de ingredientes activos a diversas regiones del intestino se describe, por ejemplo, en The Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, por James Swarbrick y James Boylan, Informa Health Care, 1999, en las páginas 287-308. Cualquier formulación adecuada para el suministro gastrointestinal para un suministro en un sitio específico y/o suministro temporal específica (es decir, liberación retardada, controlada, prolongada o sostenida) puede usarse con la invención y se contempla en la presente descripción. En un ejemplo no limitante, una composición única comprende una primera formulación para el suministro de al menos un ligando de receptores quimiosensoriales al tracto gastrointestinal superior y una segunda formulación para el suministro de al menos un ligando de receptores quimiosensoriales al tracto gastrointestinal inferior. Por lo tanto, una única composición puede proporcionar el suministro de ligandos de receptores quimiosensoriales al tracto gastrointestinal superior e inferior. Ejemplos adicionales no limitantes incluyen composiciones que tienen formulaciones para el suministro de al menos un ligando de receptores quimiosensoriales al tracto gastrointestinal superior y composiciones que tienen formulaciones para el suministro de al menos un ligando de receptores quimiosensoriales al tracto gastrointestinal inferior. Como se describe en la presente descripción, pueden formularse diferentes combinaciones de ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de afecciones específicas y para la administración a localizaciones específicas del tracto intestinal.
- Cualquiera de los sistemas de suministro descritos en la presente descripción puede usarse en combinación con otros para lograr múltiples liberaciones y/o perfiles de liberación específicos. En algunas modalidades, el(los) agente(s) activo(s) está(n) en una formulación que logra múltiples liberaciones en las localizaciones gastrointestinales después de la administración. En ciertas modalidades, el(los) agente(s) activo(s) está(n) en una

formulación de liberación múltiple que libera en un inicio de aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 120 minutos, aproximadamente 180 minutos, aproximadamente 240 minutos o combinaciones de los mismos después de la administración. En ciertas modalidades, el(los) agente(s) activo(s) está(n) en una formulación de liberación múltiple que libera en un inicio de aproximadamente 5 a aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 105 a aproximadamente 135 minutos, aproximadamente 165 a aproximadamente 195 minutos, aproximadamente 225 a aproximadamente 255 minutos, o combinaciones de los mismos después de la administración. En ciertas modalidades, el(los) agente(s) activo(s) está(n) en una formulación de liberación múltiple que libera en el duodeno, yeyuno, íleon, intestino inferior o combinaciones de los mismos después de la administración. En otras modalidades más, el(los) agente(s) activo(s) está(n) en una formulación de liberación múltiple que libera en un inicio de aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,5, aproximadamente pH 7,0, o combinaciones de los mismos después de la administración. En otras modalidades más, el(los) agente(s) activo(s) está(n) en una formulación de liberación múltiple que libera en intervalos de aproximadamente pH 5,0 a aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,0 a aproximadamente pH 7,0, aproximadamente pH 7,0 a aproximadamente pH 8,0, o combinaciones de los mismos después de la administración. En otras modalidades más, el(los) agente(s) activo(s) está(n) en una formulación de liberación múltiple que libera una fracción o porción del(de los) agente(s) activo(s) como una liberación inmediata con el resto del(de los) agente(s) activo(s) liberado(s) de una manera modificada descrita en la presente descripción.

Excipientes

Cualquiera de las composiciones o formulaciones descritas en la presente descripción incluye cualquier excipiente comúnmente usado en productos farmacéuticos y se selecciona en base a la compatibilidad con el(los) agente(s) activo(s) y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, auxiliares de flujo/deslizantes, desintegrantes, lubricantes, estabilizadores, tensioactivos y similares. Puede encontrarse un resumen de los excipientes descritos en la presente descripción, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Ed (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, (Easton, PA: Mack Publishing Co 1975); Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms (Nueva York, NY: Marcel Decker 1980); y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7^a edición (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Los aglutinantes imparten cualidades cohesivas e incluyen, por ejemplo, ácido algínico y sales del mismo; derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmethylcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®); dextrosa microcristalina; amilosa; silicato de magnesio y aluminio; ácidos polisacáridos; bentonitas; gelatina; copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crospovidona; povidona; almidón; almidón gelatinizado previamente; tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®) y lactosa; una goma natural o sintética tal como acacia, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

Los desintegrantes facilitan la ruptura o desintegración de las formas farmacéuticas sólidas orales después de la administración. Los ejemplos de desintegrantes incluyen un almidón, por ejemplo, un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón gelatinizado previamente tal como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado tal como almidón glicolato de sodio; un polímero reticulado tal como crospovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio; una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio); una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina o tragacanto; glicolato de almidón de sodio; bentonita; una esponja natural; una resina tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa de cítricos; lauril sulfato de sodio; lauril sulfato de sodio en combinación con almidón; y similares.

Los lubricantes son compuestos que previenen, reducen o inhiben la adherencia o fricción de materiales. Los lubricantes ilustrativos incluyen, por ejemplo, ácido esteárico; hidróxido de calcio; talco; estearil fumarato de sodio; un hidrocarburo tal como aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de soja hidrogenado (Sterotex®); ácidos grasos superiores y sales de los mismos de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc; ácido esteárico, estearatos de sodio, estearatos de magnesio, glicerol, talco, ceras, ácido bórico Stearowet®, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol tal como Carbowax™, polímeros de óxido de etileno, oleato de sodio, behenato de glicerilo (por ejemplo, Compritol 888 Ato), diestearato de glicerilo (Precirol Ato 5), polietilenglicol, lauril sulfato de magnesio o sodio, sílice coloidal tal como Syloid™, Carb-O-Sil®, DL-leucina, un almidón tal como almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo y similares.

Los auxiliares de flujo o deslizantes mejoran las características de flujo de las mezclas de polvos. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal tal como Cab-o-sil®; fosfato de calcio tribásico, talco, almidón de maíz, DL-leucina, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, caolín y dióxido de silicio amorfo micronizado (Syloid®) y similares.

- 5 Los plastificantes ayudan en el recubrimiento de formas de dosificación sólidas orales. Plastificantes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, citrato de trietilo, triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltrietilo, polietilenglicoles (PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, acetiltrietilcitrato, ácido oleico, monoesterato de gliceral, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol y ftalato de dibutilo y similares.
- 10 Los excipientes mencionados anteriormente se dan solo como ejemplos y no pretenden incluir todas las opciones posibles. Otras clases de excipientes adecuados incluyen agentes colorantes, agentes de granulación, conservantes, agentes antiespumantes, solubilizantes y similares. Adicionalmente, muchos excipientes pueden tener 15 más de un papel o función, o pueden clasificarse en más de un grupo; las clasificaciones son solo descriptivas y no pretenden limitar cualquier uso de un excipiente en particular.

Métodos para evaluar el tratamiento

- 20 Perfiles hormonales
- 25 La administración de la(s) composición(es) de ligando(s) de receptor(es) quimiosensorial(es) proporcionada(s) en la presente descripción modula(n) las concentraciones de hormonas y/o concentraciones de hormonas lo que incluye, pero no se limita a, GLP-1, GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY, CCK, glicentina, insulina, glucagón, grelina, amilina, péptido C y uroguanilina. El muestreo de hormonas puede realizarse a menudo durante la administración de ligandos. Los animales de prueba y los sujetos pueden estudiarse con y sin inhibición sistémica de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) para aumentar la vida media circulante de las hormonas relevantes que pueden degradarse por la DPP-IV.
- 30 A modo de ejemplo, ciertas modalidades de los usos descritos en la presente descripción proporcionan una reducción de la glucosa, en donde los perfiles hormonales adecuados para tratar la glucosa en sangre elevada se componen de, pero no se limitan a: 1) GLP-1 con concentraciones circulantes superiores a 1,5 veces las concentraciones basales; 2) GIP con concentraciones circulantes superiores a 1,5 veces las concentraciones basales y 3) PYY 3-36 con concentraciones circulantes superiores a 1,5 veces las concentraciones basales.
- 35 40 45 En otro ejemplo, ciertas modalidades de los usos descritos en la presente descripción proporcionan la pérdida de peso, en donde los perfiles hormonales adecuados para la pérdida de peso se componen de, pero no se limitan a: 1) PYY con concentraciones circulantes superiores a 3 veces las concentraciones basales; 2) oxintomodulina con concentraciones circulantes superiores a 2 veces las concentraciones basales; 3) GPL-1 con concentraciones circulantes superiores a 3 veces las concentraciones basales; y 4) CCK con concentraciones circulantes superiores a 2 veces las concentraciones basales.
- 50 55 60 65 En otro ejemplo, en ciertas modalidades de los usos descritos, los perfiles hormonales incluyen: 1) PYY (total) con concentraciones circulantes superiores a 3 veces las concentraciones basales; y 2) GLP-1 (activo) con concentraciones circulantes superiores a 3 veces las concentraciones basales.
- En ciertas modalidades descritas en la presente descripción, se proporcionan usos para modular las concentraciones de hormonas en un sujeto que comprenden la administración de una composición que comprende un ligando de receptores quimiosensoriales, donde dicha composición se adapta para suministrar dicho ligando a una o más regiones del intestino de dicho sujeto. En algunas modalidades, la administración de la(s) composición(es) de ligando(s) de receptor(es) quimiosensorial(es) como se proporciona(n) en la presente descripción modula las concentraciones de hormonas circulantes de al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, o al menos trece hormonas. En ciertas modalidades, la administración de la(s) composición(es) de ligando(s) del receptor(es) quimiosensorial(es) como se proporciona(n) en la presente descripción aumenta las concentraciones de hormonas circulantes de al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, o al menos trece hormonas. En ciertas modalidades, la administración de la(s) composición(es) de ligando(s) del receptor(es) quimiosensorial(es) como se proporciona(n) en la presente descripción disminuye las concentraciones de hormonas circulantes de al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete hormonas. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula el GLP-1. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula el GLP-2. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula el GIP. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la oxintomodulina. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la oxintomodulina.

quimiosensoriales modula el PYY. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la CCK. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la glicentina. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la insulina. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula el glucagón. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la grelina. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la amilina. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la insulina. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula el péptido C. En algunas modalidades, la administración de composiciones de ligandos de receptores quimiosensoriales modula la uroguanilina.

Ensayos de hormonas

15 En modalidades, los niveles de hormonas analizados en asociación con los usos de la invención, lo que incluye, pero no se limita a, GLP-1, GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY, CCK, glicentina, insulina, glucagón, grelina, amilina, uroguanilina, péptido C y/o combinaciones de las mismas se detectan de acuerdo con métodos estándar descritos en la literatura. Por ejemplo, las proteínas pueden medirse mediante ensayos inmunológicos y los productos de transcripción mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Los ensayos funcionales descritos en la técnica también pueden usarse según sea apropiado. En modalidades, las muestras analizadas comprenden células cultivadas, muestras de tejido o células del paciente, fluidos corporales del paciente, por ejemplo, sangre o plasma, etc. De manera similar, los niveles de analitos (por ejemplo, glucosa, triglicéridos, HDL, LDL, apoB y similares) analizados en asociación con los usos de la invención se detectan de acuerdo con cualquier método conocido.

25 Por ejemplo, la inmunofluorescencia puede usarse para analizar el GLP-1. Las células pueden cultivarse en cubreobjetos recubiertos de matrigel hasta monocapas confluentes en placas de 12 pocillos a 37 °C, fijarse en paraformaldehído al 4 % en solución salina tamponada con fosfato (PBS) e incubarse con antisero primario (por ejemplo, anti-alfa gustducina de conejo, 1:150; Santa Cruz Biotechnology, y anti-GLP-1 de conejo, Phoenix) durante toda la noche a 4 °C después de la permeabilización con Triton-X al 0,4 % en PBS durante 10 minutos y el bloqueo 30 durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de tres etapas de lavado con tampón de bloqueo, se aplica el anticuerpo secundario apropiado (inmunoglobulina anticonejo AlexaFluor 488, 1:1000; Molecular Probes) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de tres etapas de lavado, las células pueden fijarse en medio Vectashield y visualizar la inmunofluorescencia.

35 El ARN de GLP-1 aislado de las células puede analizarse mediante RT-PCR. El aislamiento de ARN por RT-PCR de las células puede realizarse mediante el uso de una metodología estándar. La reacción de RT-PCR puede realizarse en un volumen de 50 μ l en un termociclador Peltier (PTC-225 DNA Engine Tetrad Cycler; MJ Research), mediante el uso de secuencias de cebadores publicadas (Integrated DNA Technologies). La transcripción inversa puede realizarse a 50 °C durante 30 minutos; después de una etapa de activación inicial a 95 °C durante 15 minutos. La
40 PCR puede realizarse por desnaturización a 94 °C durante 1 minuto, hibridación a 55 °C durante 1 minuto y extensión a 72 °C durante 1 minuto durante 40 ciclos, seguido de una etapa de extensión final a 72 °C durante 10 minutos. Pueden incluirse controles negativos según sea apropiado, por ejemplo, al sustituir la transcriptasa inversa omitida o plantilla por agua. El control puede ser ARN aislado de, por ejemplo, epitelio lingual de rata. Los productos de PCR pueden separarse en gel de agarosa al 2 % con bromuro de etidio y visualizarse bajo luz ultravioleta.

45 El radioinmunoensayo (RIA) para GLP-1 total en muestras de sangre de pacientes puede realizarse como se describe en la técnica, por ejemplo, por Laferrere y otros, 2007, "Incretin Levels and Effect are Markedly Enhanced 1 Month after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients with Type 2 Diabetes, Diabetes Care 30(7):1709-1716 (mediante el uso de materiales disponibles comercialmente obtenidos de Phoenix Pharmaceutical, Belmont, CA). Los autores describen medir el efecto de GIP y GLP-1 sobre la secreción de insulina mediante la medición de la diferencia en la secreción de insulina (área bajo la curva o AUC) en respuesta a una prueba de tolerancia a la glucosa oral y a una prueba de glucosa intravenosa isoglucémica.

50

55 La medición de concentraciones plasmáticas de GLP-1, GIP, glucagón, insulina, péptido C, péptido pancreático, ácidos grasos no esterificados, anticuerpos de descarboxilasa de ácido glutámico y anticuerpos de antígeno de islotes, se describe, por ejemplo, por Toft-Nielsen y otros, 2001, "Determinants of the Impaired Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 in Type 2 Diabetic Patients", J. Clin. End. Met. 86(8):3717-3723. Los autores describen el uso de radioinmunoensayo para GLP-1 para medir las concentraciones plasmáticas de GLP-1-(7-36) amidado, mediante el uso del anticuerpo de código núm. 89390. Este ensayo mide la suma de GLP-1-(7-36) y su metabolito GLP-1-(9-36). Los autores describen la medición de GIP mediante el uso del anticuerpo de código núm. R65 (RIA) dirigido al C-terminal, que reacciona al 100 % con un GIP humano, pero no con un GIP de 8 kDa.

65 GLP-1 y PYY pueden analizarse directamente en el sobrenadante de efluentes venosos como describen, por ejemplo, Claustre y otros (1999, "Stimulatory effect of β -adrenergic agonists on ileal L cell secretion and modulation by α -adrenergic activation, J. Endocrin. 162:271-8). (Ver también Plaisancie' y otros, 1994, "Regulation of glucagon-like peptide-1(7-36) amide secretion by intestinal neurotransmitters and hormones in the isolated vascularly perfused

rat colon", Endocrinology 135:2398-2403 y Plaisancie' y otros, 1995, "Release of peptide YY by neurotransmitters and gut hormones in the isolated, vascularly perfused rat colon", Scandinavian Journal of Gastroenterology 30:568-574). En este método, el anticuerpo anti-GLP-1 de 199D se usa a una dilución de 1:250 000. Este anticuerpo reacciona al 100 % con GLP-1-(7-36) amida, al 84 % con GLP-1-(1-36) amida y menos del 0,1 % con GLP-1-(1-37), GLP-1-(7-37), GLP-2 y glucagón. PYY se analiza con el antisuero anti-PYY porcino A4D a una dilución de 1:800 000.

Los métodos para analizar GLP-1 y GIP también se describen en otras partes en la técnica, por ejemplo, por Jang y otros, PNAS, 2007.

PYY también puede analizarse en sangre mediante el uso de un radioinmunoensayo como se describe, por ejemplo, en Weickert y otros, 2006, "Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women" Journal of Negative Results in BioMedicine, 5:11. La sangre se recolecta en tubos con EDTA enfriados con hielo para el análisis de glucosa, grelina y PYY. Después de la centrifugación a 1600 g durante 10 minutos a 4 °C, las alícuotas se congelaron inmediatamente a -20 °C hasta su análisis. Todas las muestras de sujetos individuales se midieron en el mismo ensayo. Los autores describieron que la medición de la grelina total inmunorreactiva se midió mediante un radioinmunoensayo disponible comercialmente (Phoenix Pharmaceuticals, Mountain View, CA, EE. UU.). (Ver también Weickert y otros, 2006, "Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women", Diabetes Care 29: 775-780). El PYY humano total inmunorreactivo se mide mediante un radioinmunoensayo disponible comercialmente (LINCO Research, Missouri, EE. UU.), mediante el uso de PYY bioactivo marcado con ^{125}I como trazador y un antisuero PYY para determinar el nivel de PYY activo mediante la técnica de doble anticuerpo/PEG. El anticuerpo anti-PYY se genera en cobayas y reconoce las formas PYY 1-36 y PYY 3-36 (activa) del PYY humano.

SGLT-1, el transportador de glucosa 1 dependiente del sodio intestinal, es una proteína involucrada en el suministro de glucosa al cuerpo. Se ha informado que se expresa en respuesta al azúcar en el lumen del intestino, a través de una vía que implica a T1R3 (Margolskee y otros, 2007 "T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na^+ -glucose cotransporter 1", Proc Natl Acad Sci USA 104, 15075-15080"). La expresión de SGLT-1 puede detectarse como se describe, por ejemplo, por Margolskee y otros, por ejemplo, mediante el uso de PCR cuantitativa y métodos de transferencia Western conocidos en la técnica. La medición del transporte de glucosa se ha descrito en la bibliografía, por ejemplo, por Dyer y otros, 1997, Gut 41:56-9 y Dyer y otros, 2003, Eur. J. Biochem 270:3377-88. La medición del transporte de glucosa en las vesículas de la membrana del borde en cepillo puede realizarse, por ejemplo, al iniciar la absorción de D-glucosa mediante la adición de 100 μl de medio de incubación que contiene NaSCN (o KSCN) 100 mM, manitol 100 mM, Hepes/Tris 20 mM (pH 7,4), MgSO₄ 0,1 mM, NaN₃ al 0,02 % (p/v) y D-[U¹⁴C]glucosa 0,1 mM a BBMV (100 μg de proteína). La reacción se detiene después de 3 segundos mediante la adición de 1 ml de tampón de parada enfriado con hielo, que contiene KSCN 150 mM, Hepes/Tris 20 mM (pH 7,4), MgSO₄ 0,1 mM, NaN₃ al 0,02 % (p/v) y florizina 0,1 mM. Se retira una porción de 0,9 ml de la mezcla de reacción y se filtra al vacío a través de un filtro de acetato de celulosa/nitrato de poros de 0,22 μm (GSTF02500; Millipore, Bedford, MA). El filtro se lava cinco veces con 1 ml de tampón de parada y se mide la radiactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo líquido.

Evaluación del tratamiento de la diabetes

El efecto de la composición para su uso de la invención sobre aspectos de la enfermedad diabética puede evaluarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y comúnmente practicados por médicos que tratan a sujetos diabéticos.

La eficacia del tratamiento de la diabetes/síndrome metabólico y afecciones asociadas a la diabetes con las composiciones y métodos descritos en la presente descripción puede evaluarse mediante el uso de ensayos y metodologías conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, la evaluación cuantitativa de la función renal y los parámetros de disfunción renal se conocen bien en la técnica. Ejemplos de ensayos para la determinación de la función/disfunción renal incluyen el nivel de creatinina sérica; tasa de aclaramiento de creatinina; tasa de aclaramiento de cistatina C; aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas, secreción de proteínas en orina de 24 horas; tasa de filtración glomerular (GFR); índice creatinina albúmina en orina (ACR); tasa de excreción de albúmina (AER); y biopsia renal.

La evaluación cuantitativa de la función pancreática y los parámetros de disfunción o insuficiencia pancreática también se conocen bien en la técnica. Ejemplos de ensayos para la determinación de la función/disfunción pancreática incluyen la evaluación de las funciones pancreáticas mediante el uso de parámetros biológicos y/o fisiológicos tales como la evaluación del tamaño de los islotes de Langerhans, el crecimiento y/o la actividad secretora, el tamaño de las células beta, el crecimiento y/o la actividad secretora, secreción de insulina y niveles en sangre circulante, niveles de glucosa en sangre, obtención de imágenes del páncreas y biopsia de páncreas, estudios de captación de glucosa mediante prueba de glucosa oral, evaluación de perfiles de citocinas, análisis de gases en sangre, grado de la perfusión sanguínea de los tejidos y angiogénesis dentro de los tejidos.

En la técnica se conocen ensayos adicionales para el tratamiento de la diabetes y las afecciones asociadas a la diabetes y se contemplan en la presente.

Evaluación del tratamiento de la obesidad y los trastornos alimentarios

5 En el tratamiento de la obesidad se desea que el peso y/o la grasa se reduzcan en un sujeto. Por reducción de peso se entiende que el sujeto pierde una parte de su peso corporal total durante el curso del tratamiento (ya sea que el curso del tratamiento sea de días, semanas, meses o años). Alternativamente, la reducción de peso puede definirse como una disminución en la proporción de masa grasa con respecto a masa magra (en otras palabras, el sujeto ha perdido masa grasa, pero ha mantenido o ganado masa magra, sin necesariamente una pérdida correspondiente en el peso corporal total). Una cantidad eficaz de un tratamiento con ligando de receptores quimiosensoriales administrada en esta modalidad es una cantidad eficaz para reducir el peso corporal de un sujeto durante el curso del tratamiento, o alternativamente una cantidad eficaz para reducir el porcentaje de masa grasa del sujeto durante el curso del tratamiento. En ciertas modalidades, el peso corporal del sujeto se reduce, durante el curso del tratamiento, en al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 % o al menos aproximadamente 20 %. Alternativamente, el porcentaje de masa grasa del sujeto se reduce, durante el curso del tratamiento, en al menos un 1 %, al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 % o al menos un 25 %.

10 20 El peso corporal total y el contenido de grasa pueden medirse al final del período de dieta. En ratas, un método usado a menudo para determinar la grasa corporal total es extraer quirúrgicamente y pesar la almohadilla de grasa retroperitoneal, un cuerpo de grasa ubicado en el retroperitoneo, el área entre la pared abdominal posterior y el peritoneo parietal posterior. Se considera que el peso de la almohadilla se relaciona directamente con el por ciento de grasa corporal del animal. Dado que la relación entre el peso corporal y la grasa corporal en ratas es lineal, los animales obesos tienen un por ciento correspondientemente más alto de grasa corporal y peso de la almohadilla de grasa retroperitoneal.

25 30 35 La ansiedad por alimentos puede medirse mediante el uso de un cuestionario, ya sea conocido en la técnica o creado por la persona que estudia la ansiedad por alimentos. Dicho cuestionario clasificaría preferentemente el nivel de ansiedad por alimentos en una escala numérica, donde el sujeto marca 0 si no tiene ansiedad por alimentos y marca (si en una escala del 1 al 10) 10 si el sujeto tiene ansiedad por alimentos grave. Preferentemente, el cuestionario también incluiría preguntas sobre qué tipos de alimentos ansía el sujeto. Los atracones pueden determinarse o medirse mediante el uso de un cuestionario y una escala de trastorno por atracón (BES). La gravedad de los atracones puede dividirse en tres categorías (leve, moderada y grave) basado en la puntuación total BES (calculada mediante la suma de las puntuaciones de cada elemento individual). En consecuencia, se proporcionan métodos para reducir la puntuación BES de un sujeto que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita un tratamiento con ligando de receptores quimiosensoriales en una cantidad eficaz para reducir la puntuación BES del sujeto. La administración de un tratamiento con ligando de receptores quimiosensoriales puede cambiar la categoría BES del sujeto, por ejemplo, de grave a moderada, de grave a leve o de moderada a leve.

40 45 50 Evaluación previa al tratamiento del perfil hormonal del paciente

En algunas modalidades, los pacientes se evalúan previamente para determinar la expresión de hormonas metabólicas mediante el uso de los métodos descritos en la presente descripción. La terapia proporcionada al individuo puede, por lo tanto, dirigirse a sus necesidades específicas. En modalidades, el perfil hormonal de un paciente se evalúa previamente y, en dependencia de los cambios que el médico desee efectuar, se administra una determinada combinación de ligando/metabolito de receptores quimiosensoriales. El proceso de evaluación puede repetirse y el tratamiento puede ajustarse en consecuencia en cualquier momento durante o después del tratamiento.

55 Definiciones

60 65 "Receptor quimiosensorial", como se usa en la presente descripción, incluye, por ejemplo, los receptores acoplados a proteína G (GPCR) que se expresan en el tracto gastrointestinal de un sujeto. Los receptores quimiosensoriales incluyen la familia de receptores gustativos y se clasifican además de acuerdo con sus características gustativas. Incluyen receptores del sabor dulce, receptores del sabor umami (también conocidos como receptores del sabor sabroso), receptores del sabor amargo, receptores del sabor graso, receptores de ácidos biliares, receptores del sabor salado y receptores del sabor ácido. Un receptor quimiosensorial puede ser cualquier receptor asociado con la sensación quimiosensorial o la transducción de señales activada por ligando quimiosensorial, por ejemplo, a través de receptores gustativos o receptores relacionados con el gusto presentes en las papilas gustativas, el tracto gastrointestinal, etc.

70 75 Los receptores quimiosensoriales ilustrativos incluyen TIR (por ejemplo, T1R1, T1R2, T1R3), T2R, receptores del sabor graso, receptores de ácidos biliares, receptores del sabor dulce, receptores del sabor salado, variantes, alelos, mutantes, ortólogos y quimeras de los mismos que se unen específicamente y/o responden a dulce, umami, amargo, ácido biliar, ácido, salado, graso o cualesquiera otros ligandos relacionados quimiosensoriales, lo que incluye

activadores, inhibidores y potenciadores. Los receptores quimiosensoriales también incluyen receptores gustativos expresados en humanos u otros mamíferos (homólogos inter especies), por ejemplo, células asociadas con el gusto y/o parte del sistema gastrointestinal lo que incluye, sin ninguna limitación, esófago, estómago, intestino (delgado y grueso), colon, hígado, tracto biliar, páncreas, vesícula biliar, etc. Además, los polipéptidos T1R incluyen secuencias quiméricas derivadas de porciones de un polipéptido T1R en particular tal como T1R1, T1R2 o T1R3 de diferentes especies o mediante la combinación de porciones de diferentes T1R en donde dichas secuencias T1R quiméricas se combinan para producir un receptor funcional de sabor dulce o umami. Por ejemplo, los T1R quiméricos pueden comprender la región extracelular de un T1R, es decir, T1R1 o T1R2 y la región transmembrana de otro T1R, ya sea T1R1 o T1R2.

Topológicamente, ciertos GPCR quimiosensoriales tienen un "dominio N-terminal"; "dominios extracelulares", un "dominio transmembrana" que comprende siete regiones transmembrana, y los correspondientes bucles citoplásmicos y extracelulares, "regiones citoplásmicas" y una "región C-terminal" (ver, por ejemplo, Hoon y otros, Cell 96:541-51 (1999); Buck y otros, Cell 65:175-87 (1991)). Estas regiones pueden identificarse estructuralmente mediante el uso de métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como programas de análisis de secuencias que identifican dominios hidrófobos e hidrófilos (ver, por ejemplo, Stryer, Biochemistry, (3^a ed. 1988); ver también cualquiera de los programas de análisis de secuencias basados en Internet, tales como los que se encuentran en dot.imgen.bcm.tmc.edu). Estas regiones son útiles para preparar proteínas quiméricas y para ensayos in vitro de la invención, por ejemplo, ensayos de unión de ligandos.

Por lo tanto, "dominios extracelulares" se refiere a los dominios de receptores quimiosensoriales, por ejemplo, polipéptidos T1R que sobresalen de la membrana celular y están expuestos a la cara extracelular de la célula. Dichas regiones incluirían el "dominio N-terminal" que está expuesto a la cara extracelular de la célula, así como también los bucles extracelulares del dominio transmembrana que están expuestos a la cara extracelular de la célula, es decir, los bucles extracelulares entre las regiones transmembrana 2 y 3, regiones transmembrana 4 y 5 y regiones transmembrana 6 y 7. El "dominio N-terminal" comienza en el extremo N-terminal y se extiende hasta una región cercana al comienzo de la región transmembrana. Estas regiones extracelulares son útiles para ensayos de unión de ligandos in vitro, tanto en fase soluble como sólida. Además, las regiones transmembrana, descritas más abajo, también pueden estar implicadas en la unión de ligandos, ya sea en combinación con la región extracelular o solas, y por lo tanto también son útiles para ensayos de unión de ligandos in vitro. "Dominio transmembrana", que comprende las siete "regiones" transmembrana, se refiere a los dominios de ciertos receptores quimiosensoriales, por ejemplo, polipéptidos T1R o T2R, que se encuentran dentro de la membrana plasmática, y también pueden incluir los correspondientes bucles citoplasmáticos (intracelulares) y extracelulares también denominados "regiones" transmembrana.

"Dominios citoplasmáticos" se refiere a los dominios de receptores quimiosensoriales, por ejemplo, proteínas T1R o T2R, que dan el frente al interior de la célula, por ejemplo, el "dominio C-terminal" y los bucles intracelulares del dominio transmembrana, por ejemplo, los bucles intracelulares entre las regiones transmembrana 1 y 2, regiones transmembrana 3 y 4 y regiones transmembrana 5 y 6. "Dominio C-terminal" se refiere a la región que abarca desde el extremo de la última región transmembrana hasta el extremo C-terminal de la proteína, y que normalmente se encuentra dentro del citoplasma.

El término "receptor transmembrana-7" incluye polipéptidos que pertenecen a una superfamilia de proteínas transmembrana que tienen siete regiones que cruzan la membrana plasmática siete veces (por lo tanto, las siete regiones se denominan dominios "transmembrana" o "TM" TM I a TM VII).

Los términos "tracto gastrointestinal" e "intestino", como se usan en la presente descripción, se refieren al estómago y al intestino. El intestino "delgado" o "superior" incluye el duodeno, yeyuno e íleon y el intestino "grueso" o "inferior" incluye el ciego, el colon y el recto.

"Actividad" o "efectos funcionales" en el contexto de los ligandos y ensayos descritos para probar compuestos que modulan un receptor quimiosensorial, por ejemplo, mejoran la transducción de señales mediada por un miembro de la familia de receptores quimiosensoriales tales como los efectos funcionales o actividad del receptor dulce, umami, amargo, graso, ácido biliar, ácido o salado, incluye la determinación de cualquier parámetro que esté directa o indirectamente bajo la influencia del receptor quimiosensorial en particular. Incluye, sin ninguna limitación, unión a ligando, cambios en el flujo de iones, potencial de membrana, flujo de corriente, transcripción, unión a proteína G, fosforilación o desfosforilación de GPCR, transducción de señales, interacciones receptor-ligando, concentraciones de segundo mensajero (por ejemplo, AMPc, GMPc, IP3, o Ca²⁺ intracelular), in vitro, in vivo y ex vivo y también incluye otros efectos fisiológicos tales como aumentos o disminuciones de la liberación de neurotransmisores u hormonas y la medición de los efectos fisiológicos aguas abajo de dicha liberación.

El término "determinación del efecto funcional" o "actividad" del receptor significa ensayos para un compuesto que aumenta o disminuye un parámetro que está indirectamente o directamente bajo la influencia de un receptor quimiosensorial, por ejemplo, efectos funcionales, físicos y químicos. Dichos parámetros también incluyen la secreción de hormonas tales como GIP, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina, insulina, glucagón, péptido C de insulina, péptido YY y CCK. Dichos efectos funcionales pueden medirse por cualquier medio conocido por los expertos en la

técnica, por ejemplo, cambios en las características espectroscópicas (por ejemplo, fluorescencia, absorbancia, índice de refracción), hidrodinámicas (por ejemplo, forma), cromatográficas o propiedades de solubilidad, pinzamiento zonal de membrana, colorantes sensibles al voltaje, corrientes de células completas, eflujo de radioisótopos, marcadores inducibles, receptor quimiosensorial de ovocitos, por ejemplo, expresión del gen T1R; receptor quimiosensorial de células de cultivo de tejidos, por ejemplo, expresión de T1R; activación transcripcional del receptor quimiosensorial, por ejemplo, genes T1R; ensayos de unión a ligandos; cambios de voltaje, potencial de membrana y conductancia; ensayos de flujo de iones; cambios en segundos mensajeros intracelulares tales como AMPc, GMPc y trifosfato de inositol (IP3); cambios en los niveles de calcio intracelular; liberación de neurotransmisores y similares. También se incluyen ensayos para determinar aumentos o disminuciones en la secreción y/o actividad de hormonas o neurotransmisores. Los cambios en la secreción y/o actividad de hormonas o neurotransmisores también pueden determinarse indirectamente por los efectos fisiológicos provocados por cambios en la secreción de hormonas o neurotransmisores. Los parámetros funcionales y físicos que pueden usarse para determinar el efecto funcional o la actividad del receptor incluyen, pero no se limitan a, supresión del apetito y pérdida de peso.

15 Los ligandos de receptores quimiosensoriales incluyen ligandos de receptores quimiosensoriales metabolizados que pueden metabolizarse como fuente de energía, por ejemplo, alimentos o metabolitos, así como también ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados que no se metabolizan como fuente de energía, por ejemplo, sustancias sápidas. El término ligandos de receptores quimiosensoriales no metabolizados, como se usa en la presente descripción, incluye ligandos de receptores quimiosensoriales que se metabolizan en un pequeño grado pero no se metabolizan sustancialmente. Es decir, el ligando de receptores quimiosensoriales no metabolizado incluye ligandos que tienen un valor calórico insignificante. Los ligandos de receptores quimiosensoriales incluyen agonistas, antagonistas, modificadores y potenciadores, así como también otros compuestos que modulan los receptores quimiosensoriales. Se conocen en la técnica muchos ligandos de receptores quimiosensoriales y se han informado en la bibliografía.

30 "Sustancias sápidas", como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier ligando que induzca un sabor o gusto en un sujeto, lo que incluye dulce, ácido, salado, amargo, umami y otros. Las sustancias sápidas también son generalmente no metabolizadas en el sentido de que no tienen un valor calórico significativo.

35 "Metabolitos", como se usa en la presente descripción, son ligandos de receptores quimiosensoriales metabolizados tales como, por ejemplo, glucosa, sales de glutamato, ácidos grasos y ácidos biliares. En ciertos aspectos, los metabolitos pueden derivarse de una fuente de alimento. Los metabolitos pueden administrarse como parte de una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales o por separado.

40 45 Los antagonistas/inhibidores son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan negativamente el receptor quimiosensorial y/o la transducción del gusto. Los agonistas/activadores son compuestos que, por ejemplo, se unen, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan positivamente la transducción de señales del receptor quimiosensorial.

50 55 Los modificadores incluyen compuestos que, por ejemplo, alteran, directa o indirectamente, la actividad de un receptor o la interacción de un receptor con sus ligandos, por ejemplo, ligandos del receptor, y opcionalmente, se unen o interactúan con activadores o inhibidores; proteínas G; quinasas (por ejemplo, homólogos de la rodopsina quinasa y quinasas del receptor beta adrenérgico que están implicadas en la desactivación y desensibilización de un receptor); y arrestinas, que también desactivan y desensibilizan los receptores. Los modificadores incluyen versiones modificadas genéticamente de receptores quimiosensoriales, por ejemplo, miembros de la familia T1R, por ejemplo, con actividad alterada, así como también ligandos, antagonistas, agonistas, moléculas químicas pequeñas y similares de origen natural y sintético. En la presente invención esto incluye, sin ninguna limitación, ligandos de receptores del sabor dulce, ligandos de receptores del sabor umami, ligandos de receptores del sabor amargo, ligandos de receptores de ácidos grasos, ligandos de receptores biliares (agonistas o antagonistas). Los modificadores también incluyen compuestos que se unen alostéricamente a un receptor y cambian la actividad del receptor. Los modificadores también incluyen potenciadores. En dependencia de la estructura, propiedades funcionales y de actividad, los modificadores pueden mejorar, potenciar, inducir y/o bloquear la actividad fisiológica de otros ligandos de receptores quimiosensoriales.

60 65 Los potenciadores, como se usa en la presente descripción, son un tipo de modificador y se refieren a ligandos de receptores quimiosensoriales que mejoran, potencian o multiplican el efecto de otro ligando de receptores quimiosensoriales. Por ejemplo, un potenciador del receptor del sabor dulce puede aumentar o multiplicar el dulzor de una composición de ligandos de receptores quimiosensoriales, cuando se usa en combinación con un ligando del receptor del sabor dulce (por ejemplo, un edulcorante, tal como sacarosa, fructosa, glucosa, sacarina, aspartamo, sucralosa, etc.). Mientras que un potenciador del receptor dulce puede o no tener propiedades dulces en algunas combinaciones cuando se usa en ausencia de un ligando del receptor del sabor dulce, la mejora del receptor del sabor dulce se produce cuando el potenciador del receptor del sabor dulce se usa en combinación con otro ligando del receptor del sabor dulce con el resultado de que el dulzor resultante percibido en un sujeto es superior a los

efectos aditivos atribuibles a las propias propiedades dulces del potenciador del receptor del sabor dulce (si las hubiera), más el dulzor atribuible a la presencia del ligando del receptor del sabor dulce.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier afección, enfermedad o trastorno se refiere, en algunas modalidades, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otras modalidades, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otras modalidades más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otras modalidades más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno. "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" significa la cantidad de una composición, compuesto, terapia o curso de tratamiento que, cuando se administra a un individuo para tratar un trastorno o enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el trastorno o enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en dependencia de la composición, el compuesto, la terapia, el curso del tratamiento, el trastorno o enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del individuo a tratar.

Cuando los compuestos (por ejemplo, compuestos de fórmulas I a XXVII, así como también otros compuestos con una estructura química descrita) descritos en la presente descripción incluyen uno o más centros quirales, la estereoquímica de dichos centros quirales puede estar independientemente en la configuración R o S, o una mezcla de las dos. Los centros quirales pueden designarse además como R o S o R,S o d,D, 1,L o d,1, D,L. En consecuencia, los compuestos de amida de la invención, si pueden estar presentes en forma ópticamente activa, pueden estar presentes realmente en forma de una mezcla racémica de enantiómeros, o en forma de cualquiera de los enantiómeros separados en forma sustancialmente aislada y purificada, o como una mezcla que comprende cualesquiera proporciones relativas de los enantiómeros.

"Alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (lo que incluye todas las formas isoméricas), pentilo (lo que incluye todas las formas isoméricas) y similares. "Me" significa metilo, "Et" significa etilo e "iPr" significa isopropilo.

"Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos en el anillo, por ejemplo, fenilo o naftilo.

"Alquilarilo" significa un radical -(alquileno)-R donde R es arilo como se definió anteriormente.

"Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo cíclico monovalente saturado o parcialmente saturado (o un radical alicíclico) de tres a diez átomos de carbono en donde uno o dos átomos de carbono pueden reemplazarse por un grupo oxo, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, indanilo y similares.

"Alquilcicloalquilo" significa un radical -(alquileno)-R donde R es cicloalquilo como se definió anteriormente; por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentiletilo o ciclohexilmetilo y similares. "Heterociclico" o "heterocicloalquilo" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos del anillo en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)n, donde n es un número entero de 0 a 2, donde los átomos restantes del anillo son C. El anillo heterociclico está opcionalmente condensado a un (uno) anillo arilo o heteroarilo como se define en la presente descripción, siempre que los anillos arilo y heteroarilo sean monocíclicos. El anillo heterociclico condensado con arilo monocíclico o anillo heteroarilo también se denomina en esta solicitud anillo "heterociclico bicíclico". Adicionalmente, uno o dos átomos de carbono del anillo del heterociclico pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo -CO-. Más específicamente, el término heterociclico incluye, pero no se limita a, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropiranilo, tiomorfolino y similares. Cuando el anillo heterociclico es insaturado, puede contener uno o dos enlaces dobles del anillo siempre y cuando el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterociclico contiene al menos un átomo de nitrógeno, también se denomina en la presente descripción heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterociclico. Cuando el grupo heterociclico es un anillo saturado y no está condensado con un anillo arilo o heteroarilo como se indicó anteriormente, también se denomina en la presente descripción como heterociclico monocíclico saturado.

"Alquilheterocicloalquilo" significa un radical -(alquileno)-R en el que R es un anillo heterociclico como se definió anteriormente, por ejemplo, tetrahidrofuranilmetilo, piperazinilmetilo, morfoliniletilo y similares. "Heteroarilo" significa un radical aromático monovalente monocíclico o bicíclico de 5 a 10 átomos en el anillo donde uno o más, preferentemente uno, dos o tres, átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, S, donde los átomos restantes son carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, diazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo y similares.

"Heteroalquilo" significa un radical alquilo en el que uno, dos o tres carbonos en la cadena de alquilo se reemplazan por -O-, N(H, alquilo o alquilo sustituido), S, SO, SO₂, Si o CO.

"Oxo" o "carbonilo" significa grupo =(O) o grupo C=O, respectivamente.

5 El término "sustituido" significa que el grupo al que se refiere se sustituye con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de los grupos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, un sustituyente opcional se selecciona de oxo, halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, alquilo (lo que incluye alquilo de cadena lineal, ramificada y/o insaturado), cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, fluoroalquilo, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi, -S-alquilo, -S(=O)2alquilo, -C(=O)NH((alquilo sustituido o no sustituido) o (fenilo sustituido o no sustituido)), -C(=O)N(H o alquilo)2, -OC(=O)N(alquilo sustituido o no sustituido)2, -NHC(=O)NH((alquilo sustituido o no sustituido) o (fenilo sustituido o no sustituido)), -NHC(=O)alquilo, -N(alquilo sustituido o no sustituido)C(=O)(alquilo sustituido o no sustituido), -NHC(=O)O(alquilo sustituido o no sustituido), -C(OH)(alquilo sustituido o no sustituido)2 y -C(NH₂)(alquilo sustituido o no sustituido)2. En algunas modalidades, a modo de ejemplo, se selecciona un sustituyente opcional de oxo, flúor, cloro, bromo, yodo, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -S(=O)2-CH₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)-NHCH₃, -NHC(=O)NHCH₃, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH y similares. En algunas modalidades, los grupos sustituidos se sustituyen con uno, dos o tres de los grupos precedentes. En algunas modalidades, los grupos sustituidos se sustituyen con uno o dos de los grupos precedentes. En algunas modalidades, los grupos sustituidos se sustituyen con uno de los grupos anteriores.

25 Además, a menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados solo como líneas continuas y no como cuñas o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, por ejemplo, cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, tales como mezclas racémicas o escalémicas.

30 En algunas modalidades, un compuesto de ligandos de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, compuestos de fórmulas I a XXVII; así como también otros compuestos con una estructura química descrita) está presente en una composición como una sal. En algunas modalidades, las sales se obtienen al hacer reaccionar un compuesto de ligandos de receptores quimiosensoriales con ácidos. En algunas otras modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto de ligandos de receptores quimiosensoriales con una base. En otras modalidades, los agentes terapéuticos se usan en forma de ácido libre o base libre en la fabricación de las composiciones descritas en la presente descripción. El tipo de sales incluye, pero no se limita a: (1) sales de adición de ácido, formadas al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares; o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicielo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salícílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido valproico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o calcio), o un ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos de ligandos de receptores quimiosensoriales descritos en la presente descripción se hacen reaccionar con una base orgánica, tal como, pero no limitado a, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos de ligandos de receptores quimiosensoriales descritos en la presente descripción forman sales con aminoácidos tales como, pero no limitado a, arginina, lisina y similares. Las bases inorgánicas aceptables que se usan para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230

- En el alcance de las modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de fórmula I-XIV y similares) incluyen formas adicionales de los compuestos tales como sales farmacéuticamente aceptables, solvatos (lo que incluye hidratos), fases amorfas, formas parcialmente cristalinas y formas cristalinas (lo que incluye todos los polimorfos), profármacos, metabolitos, N-óxidos, epímeros marcados isotópicamente, epímeros puros, mezclas de epímeros, enantiómeros, lo que incluye, pero no se limita a, enantiómeros simples y diastereómeros enantioméricos, compuestos meso, estereoisómeros, mezclas racémicas y mezclas diastereoisoméricas. Los compuestos descritos en la presente descripción que tienen uno o más enlaces dobles incluyen isómeros cis/trans, isómeros E/Z e isómeros geométricos. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica. Además, las formas de sal de los compuestos descritos pueden prepararse mediante el uso de sales de los materiales de partida o intermediarios. En algunas modalidades, los compuestos de ligandos de receptores químiosensoriales descritos en la presente descripción incluyen formas de adición de solvente o formas cristalinas de los mismos, en particular solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y pueden formarse durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol.
- En algunas modalidades, los compuestos de ligandos de receptores químiosensoriales descritos en la presente descripción poseen uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente en ya sea la configuración R o la S. Los compuestos presentados en la presente descripción incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como también las mezclas apropiadas de las mismas.
- En algunas modalidades, los sitios de los compuestos de ligandos de receptores químiosensoriales descritos en la presente descripción son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. Por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en los lugares de las reacciones metabólicas reducirá, minimizará o eliminará las vías metabólicas. En modalidades específicas, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, solo a modo de ejemplo, un halógeno, deuterio o un grupo alquilo.
- En algunas modalidades, los compuestos de ligandos de receptores químiosensoriales descritos en la presente descripción están marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en la presente descripción, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. En algunas modalidades, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio. En algunas modalidades, los sitios metabólicos de los compuestos descritos en la presente descripción están deuterados. En algunas modalidades, la sustitución con deuterio proporciona ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos.
- A lo largo de la descripción, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

Síntesis de los compuestos

- Los compuestos descritos en la presente descripción pueden sintetizarse mediante el uso de técnicas sintéticas estándar conocidas por los expertos en la técnica o mediante el uso de métodos conocidos en la técnica en combinación con los métodos descritos en la presente descripción. Además, los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en la presente descripción pueden variar de acuerdo con la práctica y el conocimiento de los expertos en la técnica.
- El material de partida usado para la síntesis de los compuestos descritos en la presente descripción puede obtenerse de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), o pueden sintetizarse los materiales de partida. Los compuestos descritos en la presente descripción, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes pueden sintetizarse mediante el uso de técnicas y materiales conocidos por los expertos en la técnica, como se describe, por ejemplo, en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4^a Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3^a Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para la preparación del compuesto como se describe en la presente descripción pueden derivarse de reacciones conocidas en el campo, y las reacciones pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, como reconocerá el experto en la técnica, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas que se proporcionan en la presente descripción.

Pueden encontrarse métodos y esquemas de síntesis adicionales para los compuestos descritos en la presente descripción en la solicitud de EE. UU. n.º de serie 12/593,479 (publicada como U.S. 2010/0130498); solicitud de EE. UU. n.º de serie 12/593,398 (publicada como U.S. 2010/0184796); patente de EE. UU. n.º 7,829,299; solicitud de EE. UU. n.º de serie 11/578,013 (publicada como U.S. 2010/0056621); patente de EE.UU. n.º

7,416,867; solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/455,693 (publicada como U.S. 2007/0037212); solicitud de EE. UU. núm. de serie 13/059,730 (publicada como U.S. 2011/0143376), solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/996,670 (publicada como U.S. 2011/0311991), patente de EE. UU. núm. 7,811,788; solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/182,942 (publicada como U.S. 2006/0019346); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/993,542 (publicada como U.S. 2011/0086138), solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/373,235 (publicada como U.S. 2010/0055209); solicitud internacional núm. de serie PCT/IL2007/000454 (publicada como WO 2007/116404); solicitud de EE. UU. núm. de serie 10/472,056 (publicada como U.S. 2004/0138189); patente de EE. UU. núm. 5,891,919; patente de EE. UU. núm. 6,376,657; solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/554,982 (publicada como U.S. 2007/0104805); solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/926,745 (publicada como U.S. 2008/0108604); Solicitud internacional núm. de serie PCT/CA2009/001688 (publicada como WO 2010/060198); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/735,557 (publicada como U.S. 2010/0330205); solicitud internacional núm. de serie PCT/CA2007/001066 (publicada como WO 2008/000063); solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/438,204 (publicada como U.S. 2006/0269617); solicitud de EE. UU. núm. de serie 10/563,713 (publicada como U.S. 2006/0172020); solicitud de EE. UU. núm. de serie 10/902,352 (publicada como U.S. 2006/0024335); solicitud de EE. UU. núm. de serie 10/538,038 (publicada como U.S. 2006/0275765), solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/555,617 (publicada como U.S. 2008/0187936); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/739,264 (publicada como U.S. 2010/0316736); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/215,609 (publicada como U.S. 2009/0042813); solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/893,088 (publicada como U.S. 2008/0050499); patente de EE. UU. núm. 7,807,204; solicitud de EE. UU. núm. de serie 11/811,166 (publicada como U.S. 2008/0003268); patente de EE. UU. núm. 6,376,657; solicitud internacional núm. de serie PCT/US2011/041183 (publicada como WO 2011/163183); solicitud internacional núm. de serie PCT/EP2011/059814 (publicada como WO 2011/157692); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/790,292 (publicada como U.S. 2011/0293753); solicitud internacional núm. de serie PCT/JP2009/071700 (publicada como WO 2010/076879); solicitud de EE. UU. núm. de serie 13/032,530 (publicada como U.S. 2011/0217394); solicitud internacional núm. de serie PCT/EP2011/000110 (publicada como WO 2011/085979); solicitud internacional núm. de serie PCT/US2010/058467 (publicada como WO 2011/068814); solicitud de EE. UU. núm. de serie 13/060,996 (publicada como U.S. 2011/0152361); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/09,253 (publicada como U.S. 2011/0124609); solicitud de EE. UU. núm. de serie 12/687,962 (publicada como U.S. 2011/0119499); y solicitud Internacional núm. de serie PCT/EP2010/004623 (publicada como WO 2011/012298).

30 **Ejemplos**

Ejemplo 1

35 Ejemplo 1a: Administración al tracto gastrointestinal superior de un ligando de receptores quimiosensoriales en ratas diabéticas.

40 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Puede analizarse un único ligando de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, dulce) para el tratamiento de la diabetes en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

45 Las ratas diabéticas y las ratas Wistar se seleccionan para la administración del ligando de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, sucralosa) para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de 0,01 a 100 mg/kg). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en el duodeno a través de la boca de los animales ligeramente anestesiados.

50 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP-IV se consigue mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

55 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

65

El protocolo experimental se realiza para cinco tipos de ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar) de acuerdo con el protocolo anterior. Los ligandos ilustrativos y los intervalos de dosis respectivos son los siguientes:

- 5 Sucralosa: 0,01 - 100 mg/kg
 MSG: 0,01 - 100 mg/kg
 Emulsión de ácidos grasos: solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min.
 Quinina: 0,01 - 100 mg/kg
 Ácido quenodesoxicólico (CDC): solución 1-50 mMol a 1-10 ml/min durante un intervalo de 10 s - 5 min.
- 10 Ejemplo 1b: Alternativamente, el ligando de receptores quimiosensoriales, si no está metabolizado, se administra con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.
- 15 Ejemplo 1c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.
- 20 Ejemplo 2
- 25 Ejemplo 2a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de un ligando de receptores quimiosensoriales en ratas diabéticas.
- 30 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Puede analizarse un único ligando de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, dulce) para el tratamiento de la diabetes en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.
- 35 Las ratas diabéticas y las ratas Wistar se seleccionan para la administración del ligando de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, sucralosa) para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01 a 100 mg/kg). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los animales ligeramente anestesiados.
- 40 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.
- 45 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, grelina, amilina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.
- 50 El protocolo experimental se realiza para cinco tipos de ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar) de acuerdo con el protocolo anterior. Los ligandos ilustrativos y los intervalos de dosis respectivos son los siguientes:
- 55 Sucralosa: 0,01 - 100 mg/kg
 MSG: 0,01 - 100 mg/kg
 Emulsión de ácidos grasos: solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min.
 Quinina: 0,01 - 100 mg/kg
 Ácido quenodesoxicólico (CDC): solución 1-50 mMol a 1-10 ml/min durante un intervalo de 10 s - 5 min.
- 60

Ejemplo 2b: Alternativamente, el ligando de receptores quimiosensoriales, si no está metabolizado, se administra con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

5 Ejemplo 2c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 3

10 Ejemplo 3a: Administración al tracto gastrointestinal superior de dos ligandos de receptores quimiosensoriales en ratas diabéticas.

15 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse dos ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de la diabetes en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

20 25 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de la diabetes y control para perturbaciones apropiadas (un ligando solo, solución salina sola). Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis, y se utilizan dosis crecientes (dosis creciente de un ligando con dosis fijas de otro ligando). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en el duodeno a través de la boca de los animales ligeramente anestesiados.

30 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

35 40 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

45 El protocolo experimental se realiza para combinaciones de dos ligandos de receptores quimiosensoriales, lo que incluye los tipos de ligandos de receptores quimiosensoriales dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar de acuerdo con el protocolo anterior. Los ligandos ilustrativos y los intervalos de dosis respectivos son los siguientes:

50 Sucralosa: 0,01 - 100 mg/kg
MSG: 0,01 - 100 mg/kg
Emulsión de ácidos grasos: solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min.
Quinina: 0,01 - 100 mg/kg
Ácido quenodesoxicólico (CDC): solución 1-50 mMol a 1-10 ml/min durante un intervalo de 10 s - 5 min.

55 Ejemplo 3b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

60 Ejemplo 3c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 4

Ejemplo 4a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de dos ligandos de receptores quimiosensoriales en ratas diabéticas.

- 5 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse dos ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de la diabetes en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.
- 10 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de dos ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y dosis crecientes. Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los animales ligeramente anestesiados.
- 15 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.
- 20 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), 25 oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.
- 30

35 El protocolo experimental se realiza para combinaciones de dos ligandos de receptores quimiosensoriales, lo que incluye los tipos de ligandos de receptores quimiosensoriales dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar de acuerdo con el protocolo anterior. Los ligandos ilustrativos y los intervalos de dosis respectivos son los siguientes:

- 40 Sucralosa: 0,01 - 100 mg/kg
 MSG: 0,01 - 100 mg/kg
 Emulsión de ácidos grasos: solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min.
 Quinina: 0,01 - 100 mg/kg
 Ácido quenodesoxicólico (CDC): solución 1-50 mMol a 1-10 ml/min durante un intervalo de 10 s - 5 min.

45 Ejemplo 4b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

50 Ejemplo 4c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 5

55 Ejemplo 5a: Administración al tracto gastrointestinal superior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y grasa) en ratas diabéticas.

60 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y grasa) para el tratamiento de la diabetes (mayor eficacia por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

65 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos sucralosa, glutamato monosódico (MSG) y una emulsión de ácido graso para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de

0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % en 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en el duodeno a través de la boca de los animales ligeramente anestesiados.

- 5 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.
- 10 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), 15 oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, 20 CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

Ejemplo 5b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

Ejemplo 5c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 6

Ejemplo 6a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y grasa) en ratas diabéticas.

40 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y grasa) para el tratamiento de la diabetes (mayor eficacia por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

45 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos del receptor quimiosensorial sucralosa, glutamato monosódico (MSG) y una emulsión de ácido graso. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácido graso (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los animales ligeramente anestesiados.

50 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

55 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones

circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

5 Ejemplo 6b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

10 Ejemplo 6c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

15 Ejemplo 7

Ejemplo 7a: Administración al tracto gastrointestinal superior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y amargo) en ratas diabéticas.

20 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y amargo) para el tratamiento de la diabetes (eficacia aumentada por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

25 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos sucralosa, glutamato monosódico (MSG) y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01 a 100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 a 100 mg/kg; intervalo de quinina de 0,01 a 100 mg/kg). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en el duodeno a través de la boca de los animales ligeramente anestesiados.

30 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

35 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

40 Ejemplo 7b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

45 Ejemplo 7c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

50 Ejemplo 8

Ejemplo 8a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y amargo) en ratas diabéticas.

Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y amargo) para el tratamiento de la diabetes (eficacia aumentada por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

Las ratas diabéticas y las ratas Wistar se seleccionan para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, glutamato monosódico (MSG) y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01 a 100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 a 100 mg/kg; intervalo de quinina de 0,01 a 100 mg/kg). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los animales ligeramente anestesiados.

Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

Ejemplo 8b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

Ejemplo 8c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 9

Ejemplo 9a: Administración al tracto gastrointestinal superior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, graso y amargo) en ratas diabéticas.

Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, graso y amargo) para el tratamiento de la diabetes (eficacia aumentada por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos sucralosa, emulsión de ácidos grasos y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los ligandos quinina y grasas o ácidos grasos no requieren un metabolito afín. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en el duodeno a través de la boca de los animales ligeramente anestesiados.

Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de

5 hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las 10 hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas 15 diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos 20 grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

25 Ejemplo 9b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

30 Ejemplo 9c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta 20 estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis 35 hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

25 Ejemplo 10

30 Ejemplo 10a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, grasa y amargo) en ratas diabéticas.

35 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, graso y amargo) para el tratamiento de la diabetes (eficacia aumentada por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por 40 individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

45 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, emulsión de ácidos grasos y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 50 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los animales ligeramente anestesiados.

55 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

60 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de 65 hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

70 Ejemplo 10b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

Ejemplo 10c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

5 Ejemplo 11

Ejemplo 11a: Administración al tracto gastrointestinal superior de cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami, grasa y amargo) en ratas diabéticas.

10 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, graso y amargo) para el tratamiento de la diabetes (mayor eficacia por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

15 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos sucralosa, glutamato monosódico (MSG), emulsión de ácidos grasos y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácido graso (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en el duodeno a través de la boca de los animales ligeramente anestesiados.

20 25 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

30 35 40 45 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

Ejemplo 11b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

50 Ejemplo 11c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

55 Ejemplo 12

Ejemplo 12a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami, grasa y amargo) en ratas diabéticas.

60 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, graso y amargo) para el tratamiento de la diabetes (mayor eficacia por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

65

Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, glutamato monosódico (MSG), emulsión de ácidos grasos y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácido graso (por ejemplo,

5 Intralipid®) de solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los animales ligeramente anestesiados.

10 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

15 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), 20 oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, 25 CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

30 Ejemplo 12b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

35 Ejemplo 12c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 13

40 Ejemplo 13a: Administración al tracto gastrointestinal superior de cinco ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar) en ratas diabéticas.

45 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse cinco ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa, amargo y ácido biliar) para el tratamiento de la diabetes (mayor eficacia por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.

50 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos sucralosa, glutamato monosódico (MSG), emulsión de ácidos grasos, quinina y ácido quenodesoxicólico (CDC) para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % a 0,5-10 ml min en intervalos de 10 s - 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg; intervalo de CDC a 1-50 mMol de solución a 1-10 ml/min en un intervalo de 10 s - 5 min). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en el duodeno a través de la boca de los animales ligeramente anestesiados.

60 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

65 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de

hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

- 5 Ejemplo 13b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.
- 10 Ejemplo 13c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.
- 15 20 Ejemplo 14

Ejemplo 14a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de cinco ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar) en ratas diabéticas.

- 25 Existen numerosos modelos de rata diabética establecidos y aceptados para la evaluación de terapias para el tratamiento de la diabetes. Pueden analizarse cinco ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa, amargo y ácido biliar) para el tratamiento de la diabetes (mayor eficacia por sobre ligandos de receptores quimiosensoriales por individual, efectos sinérgicos, etc.) en este modelo de rata diabética establecido como se detalla en el siguiente ejemplo.
- 30 35 40 Se seleccionan ratas diabéticas y ratas Wistar para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, glutamato monosódico (MSG), emulsión de ácidos grasos, quinina y ácido quenodesoxicólico (CDC) para el tratamiento de la diabetes. Los animales se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, Intralipid®) de una solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en un intervalo de 10 s - 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg; intervalo de CDC en una solución de 1-50 mMol a 1-10 ml/min en un intervalo de 10 s - 5 min). Se instilan ligandos de receptores quimiosensoriales en los animales a través de un tubo de silastic insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los animales ligeramente anestesiados.

- 45 50 55 60 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (10 mg/kg) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

- 65 70 75 80 85 Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

- 90 Ejemplo 14b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. Los ligandos pueden administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

- 95 Ejemplo 14c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta estándar de la industria y controles aplicables (ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis

hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 15

- 5 Ejemplo 15a: Administración al tracto gastrointestinal superior de un ligando de receptores quimiosensoriales en sujetos humanos diabéticos.
- 10 Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Puede analizarse un único ligando de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, dulce) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.
- 15 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos para la administración del ligando de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, sucralosa) para el tratamiento de la diabetes. Se incluyen sujetos humanos no diabéticos para los controles. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (por ejemplo, intervalo de 0,01-100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo especializado (por ejemplo, tubo de Ryle) insertado en el área del duodeno/yejuno. Los tubos se introducen por vía nasogástrica y se dejan avanzar por peristaltismo hasta la localización final.
- 20 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.
- 25 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulínogénico medidos.
- 30 35 40 45 50 55 60
- El protocolo experimental se realiza para cinco tipos de ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar) de acuerdo con el protocolo anterior. Los ligandos ilustrativos y los intervalos de dosis respectivos son los siguientes:
- Sucralosa: 0,01 - 100 mg/kg
MSG: 0,01 - 100 mg/kg
Emulsión de ácidos grasos: solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min.
Quinina: 0,01 - 100 mg/kg
Ácido quenodesoxicólico (CDC): solución 1-50 mMol a 1-10 ml/min durante un intervalo de 10 s - 5 min.
- Ejemplo 15b: Alternativamente, el ligando de receptores quimiosensoriales, si no está metabolizado, se administra con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.
- Ejemplo 15c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.
- Ejemplo 16
- Ejemplo 15a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de un ligando de receptores quimiosensoriales en sujetos humanos diabéticos.

Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Puede analizarse un único ligando de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, dulce) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

- 5 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración del ligando de receptores quimiosensoriales (por ejemplo, sucralosa) para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis, y se utilizan dosis crecientes (por ejemplo, en el intervalo de 0,01 a 100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo nasogástrico insertado en la mitad del colon descendente a través de los sujetos humanos.
- 10 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.
- 15 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- El protocolo experimental se realiza para cinco tipos de ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar) de acuerdo con el protocolo anterior. Los ligandos ilustrativos y los intervalos de dosis respectivos son los siguientes:
- Sucralosa: 0,01 - 100 mg/kg
 MSG: 0,01 - 100 mg/kg
 Emulsión de ácidos grasos: solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min.
 Quinina: 0,01 - 100 mg/kg
 Ácido quenodesoxicólico (CDC): solución 1-50 mMol a 1-10 ml/min durante un intervalo de 10 s - 5 min.
- Ejemplo 16b: Alternativamente, el ligando de receptores quimiosensoriales, si no está metabolizado, se administra con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.
- Ejemplo 16c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.
- Ejemplo 17
- Ejemplo 17a: Administración al tracto gastrointestinal superior de dos ligandos de receptores quimiosensoriales en sujetos humanos diabéticos.
- Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse dos ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.
- Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes. Los ligandos de receptores quimiosensoriales y los metabolitos afines se instilan en los sujetos a través de un tubo especializado (por ejemplo, tubo de Ryle) insertado en el área del duodeno/yejuno. Los tubos se introducen por vía nasogástrica y se dejan avanzar por peristaltismo hasta la localización final.

Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

- 5 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- El protocolo experimental se realiza para combinaciones de dos ligandos de receptores quimiosensoriales, lo que incluye los tipos de ligandos de receptores quimiosensoriales dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar de acuerdo con el protocolo anterior. Los ligandos ilustrativos y los intervalos de dosis respectivos son los siguientes:
- Sucralosa: 0,01 - 100 mg/kg
 MSG: 0,01 - 100 mg/kg
 Emulsión de ácidos grasos: solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min.
 Quinina: 0,01 - 100 mg/kg
 Ácido quenodesoxicólico (CDC): solución 1-50 mMol a 1-10 ml/min durante un intervalo de 10 s - 5 min.
- Ejemplo 17b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.
- Ejemplo 17c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.
- Ejemplo 18
- Ejemplo 18a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de dos ligandos de receptores quimiosensoriales en sujetos humanos diabéticos.
- Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse dos ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.
- Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (por ejemplo, intervalo de 0,01-100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo nasogástrico insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los sujetos humanos.
- Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.
- Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1

(activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulínogénico medidos.

5 El protocolo experimental se realiza para combinaciones de dos ligandos de receptores quimiosensoriales, lo que incluye los tipos de ligandos de receptores quimiosensoriales dulce, umami, grasa, amargo y ácido biliar de acuerdo con el protocolo anterior. Los ligandos ilustrativos y los intervalos de dosis respectivos son los siguientes:

10 Sucralosa: 0,01 - 100 mg/kg

MSG: 0,01 - 100 mg/kg

15 Emulsión de ácidos grasos: solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min.

Quinina: 0,01 - 100 mg/kg

Ácido quenodesoxicólico (CDC): solución 1-50 mMol a 1-10 ml/min durante un intervalo de 10 s - 5 min.

20 Ejemplo 18b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

25 Ejemplo 18c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

30 Ejemplo 19

Ejemplo 19b: Administración al tracto gastrointestinal superior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y grasa) en sujetos humanos diabéticos.

35 Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y grasa) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

40 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, MSG y emulsión de ácido graso para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % en 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo especializado (por ejemplo, tubo de Ryle) insertado en el área del duodeno/yejuno. Los tubos se introducen por vía nasogástrica y se dejan avanzar por peristaltismo hasta la localización final.

45 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

50 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulínogénico medidos.

65

Ejemplo 19b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

Ejemplo 19c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 20

Ejemplo 20a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y grasa) en sujetos humanos diabéticos.

Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y grasa) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, MSG y emulsión de ácido graso para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % en 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo nasogástrico insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los sujetos humanos.

Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los animales de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 µM) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

Ejemplo 20b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

Ejemplo 20c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 21

Ejemplo 21a: Administración al tracto gastrointestinal superior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y amargo) en sujetos humanos diabéticos.

Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y amargo) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, MSG y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100

5 mg/kg; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo especializado (por ejemplo, tubo de Ryle) insertado en el área del duodeno/yeeyuno. Los tubos se introducen por vía nasogástrica y se dejan avanzar por peristaltismo hasta la localización final.

10 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

15 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (20 activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las 25 concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

30 Ejemplo 21b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

35 Ejemplo 21c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 22

40 Ejemplo 22a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y amargo) en sujetos humanos diabéticos.

45 Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, umami y amargo) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

50 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, MSG y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo nasogástrico insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los sujetos humanos.

55 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

60 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis 65

de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

Ejemplo 22b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

Ejemplo 22c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 23

Ejemplo 23a: Administración al tracto gastrointestinal superior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, grasa y amargo) en sujetos humanos diabéticos.

Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, grasa y amargo) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, emulsión de ácido graso y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; emulsión de ácido graso (por ejemplo, Intralipid®) de una solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo especializado (por ejemplo, tubo de Ryle) insertado en el área del duodeno/yejuno. Los tubos se introducen por vía nasogástrica y se dejan avanzar por peristaltismo hasta la localización final.

Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 µM) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

Ejemplo 23b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

Ejemplo 23c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 24

Ejemplo 24a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, grasa y amargo) en sujetos humanos diabéticos.

- 5 Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse tres ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, grasa y amargo) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.
- 10 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de los ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, emulsión de ácidos grasos y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; emulsión de ácido graso (por ejemplo, Intralipid®) de una solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo nasogástrico insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los sujetos humanos.
- 15 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.
- 20 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

Ejemplo 24b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

Ejemplo 24c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 25

50 Ejemplo 25a: Administración al tracto gastrointestinal superior de cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa y amargo) en sujetos humanos diabéticos.

55 Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa y amargo) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

60 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración del ligando de receptores quimiosensoriales sucralosa, MSG, emulsión de ácido graso y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácido graso (por ejemplo, Intralipid®) de una solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo especializado (por ejemplo, tubo de Ryle) insertado en el área del duodeno/yejuno. Los tubos se introducen por vía nasogástrica y se dejan avanzar por peristaltismo hasta la localización final.

65

Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

- 5 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las 10 muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis 15 de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.
- 20 Ejemplo 25b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.
- 25 Ejemplo 25c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

30 Ejemplo 26

- Ejemplo 26a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa y amargo) en sujetos humanos diabéticos.
- 35 Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse cuatro ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa y amargo) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.
- 40 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración del ligando de receptores quimiosensoriales sucralosa, MSG, emulsión de ácido graso y quinina para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácido graso (por ejemplo, Intralipid®) de una solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s - a 5 min; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo nasogástrico insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los sujetos humanos.
- 45 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

- 50 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las 55 muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis 60 de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

Ejemplo 26b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

5 Ejemplo 26c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

10 Ejemplo 27

15 Ejemplo 27a: Administración al tracto gastrointestinal superior de cinco ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa, amargo y ácido biliar) en sujetos humanos diabéticos.

Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse cinco ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa, amargo y ácido biliar) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

20 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, MSG, quinina, emulsión de ácidos grasos y ácido quenodesoxicólico (CDC) para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, 25 Intralipid®) de solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s a 5 min.; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg; intervalo de CDC a 1-50 mMol de solución a 1-10 ml/min en un intervalo de 10 s - 5 min). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo especializado (por ejemplo, tubo de Ryle) insertado en el área del duodeno/yejuno. Los tubos se introducen por vía nasogástrica y se dejan avanzar por peristaltismo hasta la localización final.

30 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

35 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 µM) y conservantes. Las 40 muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para 45 determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

50 Ejemplo 27b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

55 Ejemplo 27c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

60 Ejemplo 28

Ejemplo 28a: Administración al tracto gastrointestinal inferior de cinco ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa, amargo y ácido biliar) en sujetos humanos diabéticos.

Puede evaluarse la eficacia de las terapias para el tratamiento de la diabetes en sujetos humanos diabéticos. Pueden analizarse cinco ligandos de receptores quimiosensoriales (dulce, MSG, grasa, amargo y ácido biliar) para el tratamiento de la diabetes como se detalla en el siguiente ejemplo.

5 Se seleccionan sujetos humanos diabéticos y no diabéticos para la administración de ligandos de receptores quimiosensoriales sucralosa, MSG, quinina, emulsión de ácidos grasos y ácido quenodesoxicólico (CDC) para el tratamiento de la diabetes. Los sujetos se agrupan de acuerdo con la dosis y se utilizan dosis crecientes (intervalo de sucralosa de 0,01-100 mg/kg; intervalo de MSG de 0,01 - 100 mg/kg; emulsión de ácidos grasos (por ejemplo, Intralipid®) de solución al 10 % a 0,5-10 ml/min en intervalos de 10 s a 5 min.; intervalo de quinina de 0,01 - 100 mg/kg; intervalo de CDC a 1-50 mMol de solución a 1-10 ml/min en un intervalo de 10 s - 5 min). Los ligandos de receptores quimiosensoriales se instilan en los sujetos a través de un tubo nasogástrico insertado en la mitad del colon descendente a través del recto de los sujetos humanos.

10 15 Opcionalmente, la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) se inhibe en grupos designados, o en todos, de los sujetos de prueba para evitar la degradación de las hormonas objetivo por las peptidasas endógenas. La inhibición de la DPP IV se logra mediante la administración conjunta de sitagliptina (100 mg/sujeto) al menos una hora antes de la instilación del ligando de receptores quimiosensoriales.

20 25 30 Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final 100 μ M) y conservantes. Las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia de la administración del ligando de receptores quimiosensoriales para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina e índice insulinogénico medidos.

35 Ejemplo 28b: Alternativamente, los ligandos de receptores quimiosensoriales, si no están metabolizados, se administran con un metabolito afín en el protocolo experimental anterior. Por ejemplo, en un protocolo alternativo, se administra sucralosa junto con glucosa. El ligando puede administrarse en dosis crecientes con respecto a una dosis fija del metabolito afín y viceversa.

40 45 Ejemplo 28c: Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso y controles aplicables (sujetos humanos sanos). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan análisis hormonales como se describe anteriormente. Pueden medirse hormonas adicionales, tales como la glicentina y la uroguanilina.

Ejemplo 29

45 Estudios de dosis-respuesta para ligandos de receptores quimiosensoriales individuales y combinaciones.

50 55 Los ligandos de receptores quimiosensoriales correspondientes a cada uno de los receptores quimiosensoriales (sucralosa, MSG, quinina, emulsión de ácido graso y ácido quenodesoxicólico) y, opcionalmente, metabolitos afines, se administran individualmente en sistemas del tracto gastrointestinal superior y tracto gastrointestinal inferior de ratas diabéticas, así como también en sistemas del tracto gastrointestinal superior y tracto gastrointestinal inferior de seres humanos diabéticos (ver los ejemplos anteriores para los protocolos de administración para los sistemas humano y de rata tanto en el tracto gastrointestinal superior como en el tracto gastrointestinal inferior) para determinar las dosis óptimas para cada ligando de receptores quimiosensoriales así como también el metabolito afín opcional (por ejemplo, glucosa). A los sujetos se les administra sitagliptina (inhibidor de la DPP IV) a 10 mg/kg o 100 mg/sujeto en ratas y seres humanos, respectivamente, al menos 60 minutos antes de la infusión del ligando de receptores quimiosensoriales y del metabolito afín opcional.

60 65 Los ligandos de receptores quimiosensoriales y los metabolitos afines opcionales se administran individualmente en cantidades crecientes (mg/kg/min), donde a cada sujeto se le administra una dosis fija de mg/kg/min y la dosis se mantiene en este nivel establecido durante un período de 30 minutos. Se recolectan muestras de sangre a intervalos frecuentes (por ejemplo, cada 1, 2 o 5 minutos) durante el período de 30 minutos y se analizan los niveles hormonales. Las hormonas analizadas incluyen CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, glicentina, uroguanilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia del ligando de receptores quimiosensoriales y la administración opcional de metabolitos afines

para el tratamiento de ratas y seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten y cambien las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, glicentina, uroguanilina, amilina e índice insulinogénico medidos de acuerdo con las dosis administradas.

Se determinan el 50 % de la dosis de respuesta máxima y el 50 % de la dosis máxima tolerada para cada ligando de receptores quimiosensoriales. Opcionalmente, se determina el 25 % de la dosis de respuesta máxima para un metabolito afín.

Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta, sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso, y controles aplicables (sujetos humanos o ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan ensayos hormonales como se describe en los Ejemplos 1-28 anteriores.

Ejemplo 30

Los experimentos para determinar el efecto de la administración conjunta de metabolitos afines opcionales con los ligandos de receptores quimiosensoriales se realizan mediante el uso de los sistemas humanos y de rata descritos en el Ejemplo 29.

A los sujetos (ratas y seres humanos, tanto en el tracto gastrointestinal superior como en el inferior) se les administra sitagliptina (inhibidor de la DPP IV) a 10 mg/kg o 100 mg/sujeto en ratas y seres humanos, respectivamente, al menos 60 minutos antes de la infusión conjunta del ligando de receptores quimiosensoriales y la glucosa. Los ligandos de receptores quimiosensoriales se administran conjuntamente por individual al 50 % de la dosis de respuesta máxima con glucosa al 25 % de la dosis de respuesta máxima.

Las muestras de sangre se recolectan a intervalos frecuentes (por ejemplo, cada 1, 2 o 5 minutos) durante el período de 30 minutos y se analizan los niveles hormonales mediante metodologías de ELISA estándar, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, glicentina, uroguanilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia del ligando de receptores quimiosensoriales y la administración de metabolitos afines para el tratamiento de ratas y seres humanos diabéticos.

También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten y cambien las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina, glicentina, uroguanilina e índice insulinogénico medidos de acuerdo con las dosis administradas.

Por lo tanto, se determina el efecto de la administración conjunta de un metabolito afín (glucosa) con cada ligando de receptores quimiosensoriales, así como también el 50 % de la dosis máxima y el 50 % de la dosis máxima tolerada.

Alternativamente, el protocolo experimental anterior se realiza con ratas obesas inducidas por dieta, sujetos humanos obesos o sujetos humanos con sobrepeso, y controles aplicables (sujetos humanos o ratas sanas). Los parámetros exclusivos de los sistemas de obesidad se modifican basado en condiciones de ensayo estándar conocidas. Se recolectan muestras y se realizan ensayos hormonales como se describe en los Ejemplos 1-28 anteriores.

Ejemplo 31

Los experimentos para determinar el efecto de la administración de combinaciones de ligandos de receptores quimiosensoriales se realizan en sistemas de rata y humanos como se describe en los Ejemplos 1-28.

Cada ligando de receptores quimiosensoriales de las combinaciones encontradas en los Ejemplos 1-28 se administra al 50 % de la dosis de respuesta máxima (determinada como se describe en los Ejemplos 28 y 29). Se realizan experimentos por duplicado en los que se administran conjuntamente metabolitos afines opcionales (por ejemplo, glucosa) al 25 % de la respuesta máxima (determinada como se describe en los Ejemplos 29 y 30).

Recolección de muestras de sangre de rata

Las muestras de sangre se recolectan mediante canulación de la vena de la cola y las muestras se extraen en el momento basal, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de peptidasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta que se analizan. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de

hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, glicentina, uroguanilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia del ligando de receptores quimiosensoriales y la administración de metabolitos afines para el tratamiento de ratas diabéticas. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten y cambien las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina, glicentina, uroguanilina e índice insulinogénico medidos de acuerdo con las dosis administradas.

10 Recolección de muestras de sangre humana

Las muestras de sangre se recolectan en el momento basal, a intervalos de 15 minutos durante la primera hora después de la instilación y a intervalos de 30 minutos durante las 2-4 horas después de la instilación. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa (por ejemplo, Sigma P8340 - dilución 1/100 y valina pirrolidina - concentración final de 100 μ M) y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta su análisis. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas relacionadas con la regulación de la insulina, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1 (total), GLP-1 (activo), oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, insulina, glucagón, péptido C, amilina, glicentina, uroguanilina, grelina y GLP-2. Los análisis de las hormonas se realizan mediante el uso de metodologías estándar de ELISA. Los resultados se analizan para determinar la eficacia del ligando de receptores quimiosensoriales y la administración de metabolitos afines para el tratamiento de seres humanos diabéticos. También se evalúan los metabolitos y otras concentraciones de analitos, lo que incluye glucosa, ácidos grasos libres, triglicéridos, calcio, potasio, sodio, magnesio y fosfato. Se espera que aumenten y cambien las concentraciones circulantes de al menos uno de GLP-1 (total), GLP-1 (activo), GLP-2, GIP, oxintomodulina, PYY (total), PYY 3-36, CCK, amilina, glicentina, uroguanilina e índice insulinogénico medidos de acuerdo con las dosis administradas.

Ejemplo 32

30 Composición ilustrativa ponderada con respecto a ligandos de receptores del sabor dulce y su administración.

Composición A			
Ligando de receptores quimiosensoriales	Por forma de dosificación sólida oral (mg)	Dosis (mg)	Dos veces al día Diaria total
Rebaudiósido A	200	800	1600
Esteviósido	100	400	800
Sucralosa	100	400	800
Quinina	2	8	16
L-glutamina	50	200	400
Ácido oleico	50	200	400

45 Una única forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, comprimido, píldora, cápsula y similares) incluye los componentes del ligando de receptores quimiosensoriales enumerados. Una dosis única para la administración es un conjunto de 4 unidades de la forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, 4 comprimidos o 4 cápsulas). Cada una de las 4 unidades contiene componentes del ligando de receptores quimiosensoriales idénticos; sin embargo, 50 cada unidad individual se formula para liberar el 80 % de los componentes del ligando de receptores quimiosensoriales a un pH diferente: pH 5,5, pH 6,0, pH 6,5 y pH 7,0, respectivamente. El 20 % de los componentes del ligando de receptores quimiosensoriales se libera inmediatamente. La dosificación dos veces al día se produce de 30 minutos a 1 hora antes del desayuno o de la primera comida del día y de 30 minutos a 1 hora antes del almuerzo o de la segunda comida del día. Alternativamente, se administran otras dosis, en dependencia de la hora 55 del día durante la cual se desea reducir la ingesta de alimentos, por ejemplo, dosificación de 30 minutos a 1 hora antes del almuerzo o la segunda comida del día y de 30 minutos a 1 hora antes de la cena o la tercera comida del día, o se dosifican tres veces al día 30 minutos - 1 hora antes de cada comida del día.

Ejemplo 33

60

65

5 Composición ilustrativa ponderada con respecto a ligandos de receptores del sabor dulce y su administración.

Composición B				
	Ligando de receptores quimiosensoriales	Por forma de dosificación sólida oral (mg)	Dosis (mg)	Dos veces al día Diaria total
10	Rebaudiósido A	200	800	1600
	Esteviósido	100	400	800
	Sucralosa	100	400	800
	Quinina	2	8	16
	L-glutamina	50	200	400

15 Una única forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, comprimido, píldora, cápsula y similares) incluye los componentes del ligando de receptores quimiosensoriales enumerados. Una dosis única para la administración es un conjunto de 4 unidades de la forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, 4 comprimidos o 4 cápsulas). Cada una de las 4 unidades contiene componentes del ligando de receptores quimiosensoriales idénticos; sin embargo, cada unidad individual se formula para su liberación a un pH diferente: pH 5,5, pH 6,0 o pH 6,5. Una unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a aproximadamente 60 min después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 5,5, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 2 horas. Otra unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a aproximadamente 60 min después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,0, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 4 horas. Una tercera unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a aproximadamente 60 min después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,5 y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 4 horas. Una cuarta unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a aproximadamente 60 min después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,0, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 7 horas. La dosificación dos veces al día se produce de 30 minutos a 1 hora antes del desayuno o de la primera comida del día y de 30 minutos a 1 hora antes del almuerzo o de la segunda comida del día.

Ejemplo 34

Formulación de la composición B

35 Los ligandos de receptores quimiosensoriales de la Composición B (rebaudiósido A, esteviósido, sucralosa, quinina y L-glutamina) se formulan en núcleos de comprimidos bicapa con los excipientes como se indica en la siguiente tabla (expresados en unidades proporcionales).

		IR	CR7	CR4	CR2
40	Esteviósido	13,3	16,0	16,0	16,0
45	Sucralosa	13,3	16,0	16,0	16,0
50	Sulfato de quinina dihidratado	0,29	0,4	0,4	0,4
	L-glutamina	6,7	8,0	8,0	8,0
	Reb A	26,7	32,0	32,0	32,0
	Prosol HD90	28,71	9,6	12	15,6
	Pruv	3,0	3,0	3,0	3,0
55	Croscarmelosa de sodio	4,0	-	-	-
	Methocel K4M	-	11,0	8,6	5,0
	Klucel EXF	4,0	4,0	4,0	4,0

60 La columna de IR de la tabla anterior se refiere al 20 % de la masa del comprimido bicapa que libera su contenido en aproximadamente 15 a aproximadamente 60 minutos. CR2, CR4 y CR7 se refieren al 80 % restante de los componentes que liberan durante aproximadamente 2, 4 o 7 horas. Un núcleo de comprimido bicapa tiene un compuesto IR y uno de los componentes CR, CR4 o CR7. Con la excepción del esteviósido (pureza > 90), la pureza de todos los ingredientes es > 99,8 % y las concentraciones de todas las impurezas para todos los ingredientes están significativamente por debajo de los límites establecidos en las directrices de la International Conference on Harmonisation (ICH).

65

Los núcleos de los comprimidos bicapa se recubren con las siguientes composiciones de recubrimiento para su liberación al pH indicado en la siguiente tabla (expresado en unidades proporcionales).

	Composición	IR/CR 2 h pH 5,5	IR/CR 4 h pH 6,0	IR/CR 4 h pH 6,5	IR/CR 7 h pH 6,0
5	Eudragit L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
	Eudragit FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
	Talco		125,0		
10	Trietilcitrato		25,0		
	Aqua		1016		

15 Ejemplo 35

Evaluación de la eficacia de la Composición B como se describe en los Ejemplos 33 y 34 en sujetos humanos obesos.

20 El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de una composición y administración como se describe en los Ejemplos 33 y 34 sobre la pérdida de peso y el control de la glucemia en sujetos humanos obesos. El diseño del estudio es un ensayo a doble enmascaramiento, aleatorizado y controlado con placebo en tres centros de pruebas y una duración de 16 semanas.

25 Población total de sujetos: N=300. Los pacientes se seleccionan basado en un índice de masa corporal superior o igual a 30. El 20 % de la población sujeto puede ser diabética (D y E o metformina estable).

30 La instrucción dietética se proporciona solo al aleatorizar y excluye las dietas hipocalóricas. Los pacientes se evalúan mensualmente con mediciones de peso y muestras de sangre junto con un cuestionario al sujeto. Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas metabólicas, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1, oxintomodulina, péptido YY, insulina, glucagón, péptido C, grelina y GLP-2, así como también la glucosa plasmática a través de las concentraciones de A1C (hemoglobina glicada).

35 Ejemplo 36

35 Evaluación de los efectos de la Composición B como se describe en los Ejemplos 33 y 34 en sujetos humanos sanos.

40 El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de una composición y administración como se describe en los Ejemplos 33 y 34 sobre las oscilaciones hormonales después de dos comidas en sujetos humanos sanos. El diseño del estudio es un ensayo cruzado controlado con placebo de 8 días. Los sujetos sanos se dividen en dos grupos que reciben placebo o la composición descrita en el Ejemplo 33 los días 1-3 dos veces al día, de 30 minutos a 1 hora antes del desayuno y el almuerzo. El día 4, se recolectan muestras de sangre antes de la administración de la composición y a intervalos de 15 minutos después de las comidas durante 2 horas. Las muestras de sangre se recolectan en tubos de recolección que contienen cócteles estándar de inhibidores de proteasa y conservantes, y las muestras se almacenan a -25 °C hasta su análisis. El proceso se repite durante los días 5-8, donde el grupo de placebo recibe la composición y el grupo de composición recibe ahora el placebo.

45 Las muestras de sangre se analizan para detectar la presencia de hormonas metabólicas, lo que incluye CCK, GIP, GLP-1, oxintomodulina, péptido YY, insulina, glucagón, péptido C, grelina y GLP-2, así como también la glucosa plasmática a través de las concentraciones de A1C (hemoglobina glicada). El resultado positivo del sujeto y la respuesta al estudio se definen como un aumento del AUC plasmática de GLP-1, GIP, péptido YY u oxintomodulina con la composición descrita en el Ejemplo 33 sobre el placebo y/o una disminución del AUC de la glucosa con la composición como se describe en el Ejemplo 33 sobre el placebo. Un aumento del 20 % de la hormona o una disminución del 20 % de la glucosa se define como muy significativo.

55 Ejemplo 37

55 Un estudio de 8 días, aleatorizado, cruzado, con enmascaramiento, controlado con placebo, de un solo centro, que evalúa la eficacia de la composición B como se describe en los Ejemplos 33 y 34 sobre los niveles de hormonas impulsadas por las comidas en la circulación de voluntarios obesos.

60 Se diseñó un estudio clínico de 8 días para examinar el efecto de la Composición B como se describe en los Ejemplos 33 y 34 sobre los perfiles de hormonas intestinales impulsadas por las comidas en voluntarios con sobrepeso.

Indicación

Se comparó el efecto de la Composición B frente al Placebo sobre la liberación de hormonas intestinales.

5 Fundamentación

Estudio: Examinar el efecto de la Composición B sobre la liberación de hormonas intestinales y la posibilidad terapéutica en el tratamiento de la obesidad.

10 Sitagliptina (Januvia): Debido a que las hormonas intestinales GLP-1 y PYY, así como también otras, se degradan rápidamente por la peptidasa DPP-IV, se pidió a los sujetos que ingirieran 100 mg del inhibidor de la DPP-IV sitagliptina (Januvia), un medicamento aprobado para el tratamiento de la diabetes en la mañana de cada día de prueba de comida (día 4 y 8).

15 Objetivos

Principal: Evaluar los efectos de la Composición B sobre GLP-1, PYY y otras concentraciones de hormonas intestinales en el torrente sanguíneo antes y durante un desayuno y almuerzo estándar después de la administración de la Composición B o el placebo.

20 Secundario: Evaluar los efectos de la Composición B sobre las concentraciones séricas de glucosa, insulina y triglicéridos plasmática, antes y durante un desayuno y almuerzo estándar después de la administración de la Composición B o el placebo.

25 Diseño de prueba

El ensayo fue un estudio de un solo centro, aleatorio, doble enmascaramiento, que usó un diseño cruzado. En este estudio se incluyeron sujetos masculinos y femeninos con obesidad. Aproximadamente 10 sujetos elegibles que habían dado su consentimiento informado para participar se asignaron al azar a uno de los siguientes tratamientos:

30 Composición B
Placebo

35 Los sujetos se asignaron al azar en grupos iguales (N=5 cada uno) a una de las dos secuencias de tratamiento (Período 1: Placebo, Período 2: Composición B o Período 1: Composición B, Período 2: Placebo). Se pidió a los sujetos que tomaran su producto de prueba asignado (Composición B o Placebo) por vía oral 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo o de la primera y segunda comida del día durante 3 días. El producto de prueba estaba compuesto por 4 comprimidos empaquetados juntos en una bolsa sellada. Después de 3 días de terapia con el producto de prueba, los sujetos regresaron a la clínica temprano en la mañana del cuarto día (visita 3) donde

40 tomaron el producto de prueba e ingirieron 100 mg de sitagliptina (Januvia) 60 minutos antes de un desayuno estandarizado. Se administró una segunda dosis del producto terapéutico asignado 185 minutos después de la primera dosis y se consumió un almuerzo estandarizado 60 minutos después. Se extrajo sangre de un catéter permanente para diversas mediciones de hormonas y analitos en diversos puntos temporales durante el día. Despues del día 4, los sujetos que tomaban Placebo y la Composición B se cruzaron a la otra terapia y se les pidió

45 que ingirieran el producto de prueba los días 5-7 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo los días 5-7. El día 8 (visita 4), los sujetos regresaron a la clínica temprano en la mañana del día 8 donde tomaron el producto de prueba y 100 mg de sitagliptina, y subsecuentemente recibieron el desayuno y almuerzo estándar y se realizaron extracciones de sangre, de manera similar al día 4.

50 Criterios de inclusión

- Masculino/femenino
- Todas las razas
- Glucosa en ayunas alterada/prediabetes (glucosa en sangre en ayunas 100-125 mg/dl)
- Diabetes (glucosa en sangre en ayunas > 126 mg/dl) si la glucosa en sangre en ayunas es inferior o igual a 140 mg/dl sin tratamiento actual para la diabetes
- Se permite fumadores (pero no fumar durante el período de estudio)
- IMC 27-40, incluidos estos valores
- Saludable sin problemas de salud que requieran medicaciones
- Disposición a tomar 4 pastillas dos veces al día
- Disposición de adherirse al protocolo

Criterio de exclusión

- Edad <18 y > 65 años
- IMC inferior a 27
- IMC superior a 40
- Cualquier tratamiento farmacológico actual (medicamentos recetados o de venta libre, lo que incluye antiácidos como Rolaid o Pepsid). Los sujetos pueden tomar medicamentos de venta libre intermitentes agudos (tales como Tylenol), si es necesario.
- Cualquier complemento nutricional para adelgazar
- Cualquier enfermedad crónica que requiera medicación
- Cirugía de cualquier tipo 6 meses antes
- Antecedentes de cirugía gastrointestinal
- Antecedentes de pérdida de peso en los 3 meses posteriores a la selección
- Antecedentes de pérdida de peso importante (> 20 % del peso corporal)
- Infecciones actuales
- Incapacidad para tragar 8 píldoras al día
- Antecedentes de diabetes que requiera terapia con fármacos
- Presión arterial > 160 mmHg sistólica o 95 mmHg diastólica
- Frecuencia cardíaca en reposo > 90 BPM
- Embarazo o deseo de quedar embarazada durante el estudio
- Ingesta excesiva de alcohol (más de 14 bebidas/semana)

20 Tratamientos de prueba

Los sujetos se asignaron al azar en una proporción 1:1 a una de las siguientes secuencias de tratamiento: Período 1: Placebo, Período 2: Composición B o Período 1: Composición B, Período 2: Placebo.

25 En la selección (visita 1), se evaluó la inclusión/exclusión.

En la aleatorización (Visita 2), los sujetos se asignaron a una de dos secuencias de tratamiento Período 1: Placebo, Período 2: Composición B o Período 1: Composición B, Período 2: Placebo. Cada tratamiento se tomó durante 4 días según el programa de secuencia. En la Visita 3, los sujetos asignados a Placebo se cambiaron a la Composición B, y los sujetos asignados a la Composición B se cambiaron a Placebo y los sujetos tomaron su tratamiento recién asignado durante 4 días adicionales.

30 Programa de actividades

35

40

45

50

55

60

65

	Selección (Visita 1)	Aleatorización/Día 1 (Visita 2)	Día 2	Día 3	Día 4 (Visita 3)	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8 (Visita 4)
5	Visita a la clínica	x	x			x			x
	Consentimiento informado	x							
10	Signos vitales	x	x			x			x
	Altura/peso	x	x			x			x
15	Antecedentes Med/Cirugía o cambios	x	x			x			x
	Con Med	x	x			x			x
20	Demografía	x							
	EA					x			x
25	Panel de química	x							
	Prueba de embarazo	x							
30	Glucosa		x			x			x
	Insulina		x			x			x
35	Triglicéridos		x			x			x
	GLP-1 (activo y total)		x			x			x
40	PYY (activo y total)		x			x			x
	Amilina (activa y total)		x			x			x
45	Grelina (activa y total)		x			x			x
	Péptido C		x			x			x
50	Oxintomodulina		x			x			x
	GIP (total)		x			x			x
55	CCK		x			x			x
	Dosificación de Placebo/Composición B		x	x	x	x	x	x	x
60	Dosificación de Januvia				x				x
	Prueba de comida				x				x

55 Instrucciones para voluntarios

Durante el período de estudio, se instruyó a los voluntarios para que siguieran con su vida cotidiana habitual. Se les disuadió de involucrarse en ejercicio vigoroso o de cambiar su estilo de vida habitual. Se les indicó a los voluntarios que no fumaran ni bebieran café durante el período de estudio. Debían informar cualquier efecto secundario o cambios en cómo se sentían. Si tenían la necesidad de tomar medicación aguda durante el ensayo, tal como aspirina, acetaminofén o medicamentos para la alergia, se les indicó que lo informaran, pero se les dijo que no los descalificaría del estudio.

65 Procedimientos de estudio

La selección (visita 1) evaluó a los sujetos para su inclusión/exclusión.

Aleatorización - Día 1 (Visita 2)

- Los voluntarios acudieron a la clínica en ayunas antes de las 8:00 a.m.
- Se tomaron los signos vitales, altura, peso, muestras de sangre en el momento basal (insulina en ayunas y posprandial, glucosa, triglicéridos, GLP-1 (activa y total), PYY (activa y total), GIP, grelina (activa y total), amilina (activa y total), péptido C, CCK y oxintomodulina).
- Se asignó el grupo de tratamiento (aleatorización)
- Se proporcionaron comprimidos de Composición B o Placebo para 4 días de tratamiento (8 paquetes, cada uno con 4 comprimidos).
- 10 • Los voluntarios tomaron 4 comprimidos (un paquete) aproximadamente 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo o de la primera y segunda comida del día.
- La primera dosis (4 comprimidos) se tomó en la visita 1
- A los voluntarios se les permitió desayunar después de su extracción de sangre en ayunas y después de tomar su primera dosis (4 tabletas)
- 15 • A los voluntarios se les dio de alta de la clínica y se les indicó que tomaran sus comprimidos todos los días 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo los días 1, 2 y 3.
- Se indicó a los voluntarios que regresaran a la clínica el día 4 en ayunas

Día 2

- 20
- Los voluntarios tomaron 4 comprimidos (un paquete) aproximadamente 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo o de la primera y segunda comida del día.

Día 3

- 25
- Los voluntarios tomaron 4 comprimidos (un paquete) aproximadamente 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo o de la primera y segunda comida del día.

Día 4 (Visita 3) - Perfiles de comidas

- 30
- Los voluntarios se presentaron a la clínica en ayunas antes de las 8:00 a.m.
 - El acceso a la extracción de sangre se estableció mediante un catéter permanente.
 - Se tomaron los signos vitales, altura, peso.
 - 35 • A t=-90 minutos del momento basal 1, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito (insulina en ayunas y posprandial, glucosa, triglicéridos, GLP-1 (activo y total), PYY (activo y total), GIP, grelina (activo y total), amilina (activa y total), péptido C, CCK y oxintomodulina).
 - A t=-60 minutos, se administró una dosis (4 comprimidos) de Composición B o Placebo por vía oral junto con un comprimido de Januvia 100 mg (sitagliptina 100 mg) con un vaso de agua de 4 onzas.
 - 40 • A t=-5 minutos del momento basal, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=0 se proporcionó un desayuno para consumirlo durante un máximo de 20 minutos. El desayuno fue de 600 Kcal, compuesto con una distribución calórica de 60 % de carbohidratos, 15 % de proteínas y 25 % de grasas.
 - A t=30 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=60 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - 45 • A t=90 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A los t=120 minutos se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=180 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=185 minutos, se administró una dosis (4 comprimidos) de Composición B o Placebo por vía oral con 4 onzas de agua.
 - 50 • A t=235 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=240 minutos, se proporcionó el almuerzo para ingerirlo como máximo durante 20 minutos.
 - El almuerzo se proporcionó para consumirlo durante un máximo de 20 minutos. El almuerzo fue de 1000 Kcal, compuesto con una distribución calórica de 60 % de carbohidratos, 15 % de proteínas y 25 % de grasas.
 - 55 • A t=270 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=300 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=330 minutos se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=360 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - A t=420 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - 60 • A t=480 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
 - Después de la extracción de sangre de los 480 minutos, el voluntario fue elegible para el alta.
 - Tras el alta, el voluntario recibió 4 días de tratamiento cruzado (8 paquetes).
 - Los voluntarios se dieron de alta de la clínica y se les indicó que tomaran sus comprimidos todos los días 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo los días 1, 2 y 3.
 - Se indicó a los voluntarios que regresaran a la clínica el día 8 en ayunas.

Día 5

- Los voluntarios tomaron 4 comprimidos (un paquete) aproximadamente 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo o de la primera y segunda comida del día.

5

Día 6

- Los voluntarios tomaron 4 comprimidos (un paquete) aproximadamente 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo o de la primera y segunda comida del día.

10

Día 7

- Los voluntarios tomaron 4 comprimidos (un paquete) aproximadamente 30-60 minutos antes del desayuno y el almuerzo o de la primera y segunda comida del día.

15

Día 8 (Visita 4) - Perfiles de comidas

- Los voluntarios se presentaron a la clínica en ayunas antes de las 8:00 a.m.
- El acceso a la extracción de sangre se estableció mediante un catéter permanente.
- Se toman los signos vitales, altura, peso.
- A $t=$ 90 minutos del momento basal 1, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 60 minutos, se administró una dosis (4 comprimidos) de Composición B o Placebo por vía oral junto con un comprimido de Januvia 100 mg (sitagliptina 100 mg) con un vaso de agua de 4 onzas.
- A $t=$ 5 minutos del momento basal 2, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=0$ se proporcionó un desayuno para consumirlo durante un máximo de 20 minutos. El desayuno fue de 600 Kcal, compuesto con una distribución calórica de 60 % de carbohidratos, 15 % de proteínas y 25 % de grasas.
- A $t=$ 30 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 60 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 90 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 120 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 180 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 185 minutos, se administró una dosis (4 comprimidos) de Composición B o Placebo por vía oral con 4 onzas de agua.
- A $t=$ 235 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 240, se proporcionó un almuerzo para consumirlo durante un máximo de 20 minutos. El almuerzo fue de 1000 Kcal, compuesto con una distribución calórica de 60 % de carbohidratos, 15 % de proteínas y 25 % de grasas.
- A $t=$ 270 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 300 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 330 minutos se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 360 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 420 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- A $t=$ 480 minutos, se extrajeron muestras de sangre y se procesaron según fuera apropiado para cada analito.
- Despues de la extracción de sangre de los 480 minutos, el voluntario fue elegible para el alta.

Resultados

50

Se observó que las concentraciones de hormonas circulantes de al menos GLP (total), GLP (activo), insulina, PYY (total) y PYY 3-36 aumentaron con la Composición B en comparación con las concentraciones de hormonas circulantes con una composición de placebo.

55

Ejemplo 38

Estudio de saciedad

60

Los estudios de saciedad y satisfacción se realizan en la población de interés (por ejemplo, delgados sanos, con sobrepeso, obesos, obesos mórbidos, pacientes con diabetes tipo 2) en un entorno controlado apropiado para dichos estudios. Los estudios se realizan de forma aleatoria, doble enmascaramiento y controlados con placebo para evaluar el efecto de las composiciones proporcionadas en la presente descripción, lo que incluye la Composición B y/o B. Se pide a los pacientes que completen un cuestionario de saciedad y escalas analógicas visuales (VAS) para determinar su nivel de hambre antes de la ingesta de alimentos y de saciedad después de la ingesta de alimentos. También se investigan las preferencias alimentarias y las ansiedades. Los voluntarios tienen acceso a un bufé y son libres de acceder a tanta comida como deseen. El alimento se pesa o se cuantifica de cualquier otra manera para determinar el valor calórico total del alimento ingerido. Se calcula un cociente de saciedad (es decir, VAS para la

saciedad dividido por la cantidad de calorías ingeridas. Los sujetos de los grupos de tratamiento activos de los estudios informan de un aumento del índice de saciedad, es decir, producen una mayor saciedad con una ingesta calórica menor en comparación con el placebo.

5 Ejemplo 39

Composición de metformina ilustrativa y su administración.

Composición C				
10	Ligando de receptores quimiosensoriales	Por forma de dosificación sólida oral (mg)	Dosis (mg)	Dos veces al día Diaria total
	Metformina HCl	50	200	400

- 15 Una única forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, comprimido, píldora, cápsula y similares) incluye el componente o componentes enumerados. Una dosis única para la administración es un conjunto de 4 unidades de la forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, 4 comprimidos o 4 cápsulas). Cada una de las 4 unidades contiene componentes activos idénticos; sin embargo, cada unidad individual se formula para liberar a un pH diferente: pH 5,5, pH 6,0 o pH 6,5. Una unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a 20
- aproximadamente 60 minutos después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 5,5, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 2 horas. Otra unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a 25
- aproximadamente 60 minutos después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,0, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 4 horas. Una tercera unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a 30
- aproximadamente 60 minutos después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,5 y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 4 horas. Una cuarta unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a 30
- aproximadamente 60 minutos después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,0, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 7 horas. La dosificación dos veces al día se produce a la hora de las comidas, normalmente el desayuno o la primera comida del día y la cena o la tercera comida del día.

Comprimido bicapa de Composición C

- 35 El ligando de receptores quimiosensoriales de la Composición C (metformina) se formula en núcleos de comprimidos bicapa con los excipientes como se indica en la siguiente tabla (expresados en unidades proporcionales).

		IR	CR7	CR4	CR2
40	Metformina HCl	60,29	65,2	65,2	65,2
	Prosol HD90	28,71	9,6	12,0	15,6
	Pruv	3,0	3,0	3,0	3,0
45	Croscarmelosa de sodio	4,0	-	-	-
	Methocel K4M	-	11,0	8,6	5,0
	Klucel EXF	4,0	4,0	4,0	4,0

- 50 La columna de IR de la tabla anterior se refiere al 20 % de la masa del comprimido bicapa que libera su contenido en aproximadamente 15 a 20
- aproximadamente 60 minutos. CR2, CR4 y CR7 se refieren al 80 % restante de los componentes que liberan durante aproximadamente 2, 4 o 7 horas. Un núcleo de comprimido bicapa tiene un compuesto IR y uno de los componentes CR, CR4 o CR7. La pureza de todos los ingredientes es > 99,8 % y las concentraciones de todas las impurezas para todos los ingredientes están significativamente por debajo de los límites establecidos en las directrices de la International Conference on Harmonisation (ICH).

- 55 Los núcleos de los comprimidos bicapa se recubren con las siguientes composiciones de recubrimiento para su liberación al pH indicado en la siguiente tabla (expresado en unidades proporcionales).

	Composición	IR/CR 2 h pH 5,5	IR/CR 4 h pH 6,0	IR/CR 4 h pH 6,5	IR/CR 7 h pH 6,0
60	Eudragit L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
	Eudragit FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
	Talco		125,0		
65	Trietilcitrato		25,0		
	Agua		1016		

Ejemplo 40

Composición de metformina ilustrativa combinada con ligandos de receptores quimiosensoriales adicionales y su administración.

5

Composición D				
	Ligando de receptores quimiosensoriales	Por forma de dosificación sólida oral (mg)	Dosis (mg)	Dos veces al día Diaria total
10	Rebaudiósido A	200	800	1600
15	Esteviósido	100	400	800
	Sucralosa	100	400	800
	Metformina HCl	25	100	200
	L-glutamina	50	200	400

Una única forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, comprimido, píldora, cápsula y similares) incluye los componentes enumerados. Una dosis única para la administración es un conjunto de 4 unidades de la forma de dosificación sólida oral (por ejemplo, 4 comprimidos o 4 cápsulas). Cada una de las 4 unidades contiene componentes activos idénticos; sin embargo, cada unidad individual se formula para liberar a un pH diferente: pH 5,5, pH 6,0 o pH 6,5. Una unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a 20 minutos después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 5,5, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 2 horas. Otra unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a 25 minutos después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,0, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 4 horas. Una tercera unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a 30 minutos después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,5 y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 4 horas. Una cuarta unidad libera aproximadamente el 20 % de sus componentes en aproximadamente 15 a 35 minutos después de encontrar un pH intestinal de aproximadamente 6,0, y libera el 80 % restante de sus componentes en aproximadamente 7 horas. La dosificación dos veces al día se produce a la hora de las comidas, normalmente el desayuno o la primera comida del día y la cena o la tercera comida del día.

35

Comprimido bicapa de Composición D

Los ligandos de receptores quimiosensoriales de la Composición D (rebaudiósido A, esteviósido, sucralosa, metformina HCl y L-glutamina) se formulan en núcleos de comprimidos bicapa con los excipientes como se indica en la siguiente tabla (expresados en unidades proporcionales).

		IR	CR7	CR4	CR2
45	Esteviósido	12,65	13,72	13,72	13,72
	Sucralosa	12,65	13,72	13,72	13,72
50	Metformina HCl	3,17	3,43	3,43	3,43
	L-glutamina	6,35	6,86	6,86	6,86
55	Reb A	25,38	27,45	27,45	27,45
	Prosol HD90	28,71	9,6	12,0	15,6
	Pruv	3,0	3,0	3,0	3,0
	Croscarmelosa de sodio	4,0	-	-	-
	Methocel K4M	-	11,0	8,6	5,0
	Klucel EXF	4,0	4,0	4,0	4,0

La columna de IR de la tabla anterior se refiere al 20 % de la masa del comprimido bicapa que libera su contenido en aproximadamente 15 a 20 minutos. CR2, CR4 y CR7 se refieren al 80 % restante de los componentes que liberan durante aproximadamente 2, 4 o 7 horas. Un núcleo de comprimido bicapa tiene un compuesto IR y uno de los componentes CR, CR4 o CR7. Con la excepción del esteviósido (pureza > 90), la pureza de todos los ingredientes es > 99,8 % y las concentraciones de todas las impurezas para todos los ingredientes están significativamente por debajo de los límites establecidos en las directrices de la International Conference on Harmonisation (ICH).

Los núcleos de los comprimidos bicapa se recubren con las siguientes composiciones de recubrimiento para su liberación al pH indicado en la siguiente tabla (expresado en unidades proporcionales).

5	Composición	IR/CR 2 h pH 5,5	IR/CR 4 h pH 6,0	IR/CR 4 h pH 6,5	IR/CR 7 h pH 6,0
	Eudragit L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
	Eudragit FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
10	Talco		125,0		
	Trietilcitrato		25,0		
	Agua		1016		

15 Ejemplo 41

Composición de comprimidos bicapa de metformina ilustrativos y su administración.

Composición E				
Ligando de receptores quimiosensoriales	Por capa Capa IR/Capa entérica (mg)	Dosis total (mg)	Dos veces al día Diaria total	
Metformina HCl	50/200	250	500	

25 El ligando de receptores quimiosensoriales de la Composición E (metformina) se formula en núcleos de comprimidos bicapa con los excipientes como se indica en la siguiente tabla (expresados en unidades proporcionales).

		IR	CR4
	Metformina HCl	60,29	65,2
	Prosol HD90	28,71	12,0
	Pruv	3,0	3,0
35	Croscarmelosa de sodio	4,0	-
	Methocel K4M	-	8,6
	Klucel EXF	4,0	4,0

40 La columna IR de la tabla anterior se refiere al componente de liberación inmediata del comprimido bicapa que libera su contenido (20 % de metformina) en aproximadamente 15 a aproximadamente 60 minutos. CR4 se refiere al 80 % restante de la metformina que libera durante aproximadamente 4 horas. La pureza de todos los ingredientes es > 99,8 % y las concentraciones de todas las impurezas para todos los ingredientes están significativamente por debajo de los límites establecidos en las directrices de la International Conference on Harmonisation (ICH).

45 Tanto los núcleos de los comprimidos de liberación inmediata como los de liberación prolongada del comprimido bicapa se recubren con una de las siguientes composiciones de recubrimiento para su liberación al pH indicado en la siguiente tabla (expresado en unidades proporcionales).

	Composición	pH 5,5	pH 6,0	pH 6,5	pH 6,0
	Eudragit L30 D55	833,4	750,06	625,05	750,06
	Eudragit FS 30D	0	83,34	208,35	83,34
	Talco		125,0		
	Trietilcitrato		25,0		
	Agua		1016		

60 Ejemplo 42

65 Un estudio cruzado, controlado, de simple enmascaramiento, aleatorio y que evalúa los efectos de una composición amarga en las concentraciones circulantes de hormonas de la saciedad intestinal en sujetos con sobrepeso y obesidad

Objetivos

Evaluar los efectos de una composición de combinación amarga sobre las concentraciones circulantes de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y péptido YY (PYY).

Diseño del estudio

Once sujetos humanos con sobrepeso u obesidad (IMC de 25,0 a 35,0 kg/m², incluidos estos valores) participaron en un estudio cruzado, controlado, simple enmascaramiento y aleatorizado para evaluar los efectos de los ligandos del receptor del sabor amargo sobre las concentraciones circulantes estimuladas por nutrientes del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y Péptido YY (PYY). Los sujetos recibieron una combinación de 2,5 g de extracto de raíz de genciana (*Gentiana scabra*) y 2,5 g de extracto de melón amargo (*Momordica charantia*, también conocido como calabaza amarga) mezclado en 45 ml de agua potable embotellada o un control de agua en un diseño cruzado aleatorio. El artículo de prueba del estudio (combinación amarga o control de agua) se administró en el estómago a través de una sonda nasogástrica como una infusión en bolo de 22,5 ml durante un minuto (min) con inicio a t=0 min, seguido de una infusión constante de 0,15 ml/min de t=1 min a t=151 min. Los sujetos ingirieron por vía oral una comida mixta líquida de 780 kcal entre t=30 min y t=35 min en ambos días de estudio (días del artículo de prueba amargo y de agua). Se recolectaron muestras de sangre durante el período de prueba de 150 minutos. Las mediciones de PYY total y GLP-1 activo se realizaron por Millipore Corporation (St Charles, MO).

Resultados

Como se muestra en la Figura 1, la infusión de sustancias sápidas amargas en el estómago mejoró el área bajo la curva (AUC) de PYY estimulado por nutrientes en un 27 % y el AUC de GLP-1 estimulado por nutrientes en un 89 % en comparación con el control de agua. Con 11 sujetos, las pruebas t pareadas indicaron tendencias estadísticas tanto para PYY como para GLP-1 ($p=0.14$ y $p=0.07$ para PYY y GLP-1 respectivamente).

Se calculó un índice de células L al sumar las AUC de PYY y GLP-1 en unidades de pmol/L*min). La infusión de sustancia sápida amarga dio como resultado un aumento del 28 % en el índice de células L en comparación con el control de agua (Figura 2); una diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0,05$).

Ejemplo 43

Un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado que evalúa los efectos del recubrimiento entérico de pH 6,5 de metformina sobre la farmacocinética y los cambios en las concentraciones de hormonas gastrointestinales circulantes en ayunas y posprandiales en sujetos sanos

Objetivos

Principal: comparar los efectos del recubrimiento entérico de pH 6,5 frente a ningún recubrimiento de metformina (hidrocloruro de metformina) sobre el cambio desde el momento basal en las concentraciones de hormona gastrointestinal circulante en ayunas y posprandial (PYY, GLP-1).

Secundario: (1) Comparar los efectos del recubrimiento entérico de pH 6,5 frente a ningún recubrimiento de metformina sobre la farmacocinética. (2) Comparar los efectos del recubrimiento entérico de pH 6,5 frente a ningún recubrimiento de metformina sobre el cambio desde el momento basal en la glucosa e insulina circulantes en ayunas y posprandial.

Diseño del estudio

El estudio es un estudio cruzado aleatorio, doble enmascaramiento, de 2 períodos. El estudio incluye dos períodos de tratamiento de 5 días que se separan por 7-14 días de reposo farmacológico. Existen 5 visitas del estudio: una visita de selección (visita 1) para evaluar la elegibilidad seguida de 2 visitas de tratamiento por período de tratamiento (visitas 2 y 3 en el período 1 y visitas 4 y 5 en el período 2). Se selecciona un número suficiente de individuos para garantizar que aproximadamente 18 individuos completen el estudio. En la visita 2 después de la confirmación de elegibilidad, los sujetos deben inscribirse y asignarse al azar a una de las 2 secuencias de tratamiento: AB o BA.

Tratamiento A=comprimido de metformina de liberación inmediata

Tratamiento B=comprimido de metformina con recubrimiento entérico de pH 6,5

Para la Secuencia AB, el Período 1 es 500 mg dos veces al día de Tratamiento A para los Días 1 y 2; 1000 mg dos veces al día de Tratamiento A durante los días 3 y 4; y 1000 mg de tratamiento A para el día 5. El período de Tratamiento 2 es de 500 mg dos veces al día de Tratamiento B para los días 1 y 2; 1000 mg dos veces al día de Tratamiento B durante los días 3 y 4; y 1000 mg de tratamiento B para el día 5. El intervalo entre las visitas 3 y 4 (reposo farmacológico entre períodos de tratamiento) debe ser de al menos 7 días, pero no más de 14 días.

Para la Secuencia BA, el Período 1 es de 500 mg dos veces al día de Tratamiento B para los Días 1 y 2; 1000 mg dos veces al día de Tratamiento B durante los días 3 y 4; y 1000 mg de tratamiento B para el día 5. El período de Tratamiento 2 es de 500 mg dos veces al día de Tratamiento A para los días 1 y 2; 1000 mg dos veces al día de Tratamiento A durante los días 3 y 4; y 1000 mg de tratamiento A para el día 5.

- 5 Cada período de tratamiento incluye un reto de comida mixta de desayuno estandarizado en el momento basal (visitas 2, 4) y al final del período de tratamiento (visitas 3, 5) (~1000 kcal, con una distribución calórica aproximada de 55 % de carbohidratos, 20 % de proteínas y 25 % de grasa). Durante cada período de tratamiento, se administrará 1 comprimido del medicamento del estudio aleatorizado (por ejemplo, Tratamiento A o B) dos veces al día (BID), uno por la mañana y uno por la noche, durante 2 días, seguido de un aumento de la dosis a 2 comprimidos (1000 mg de tratamiento A o B) dos veces al día durante 2 días, y una dosis final de 2 comprimidos que se administrarán durante una visita al final del período de tratamiento (visita 3 para el período de tratamiento 1 y visita 5 para el período de tratamiento 2).
- 10 15 La duración total del estudio es de aproximadamente 18 a 39 días, en dependencia del número de días de tratamiento y de reposo farmacológico.

20 En las visitas 2 y 4, los sujetos llegan a la clínica la noche anterior al desafío con la comida estandarizada y ayunan durante toda la noche por al menos 8 horas. Los desafíos alimenticios de la Visita 2 y la Visita 4 se producen antes de la primera administración del medicamento del estudio asignado para ese período de tratamiento. A t=0 min, los sujetos comienzan a consumir un desayuno estandarizado de ~1000 kcal que se consume por completo en 20 minutos. Se recolectan catorce muestras de sangre de 6 ml para mediciones plasmáticas de PYY, GLP-1, glucosa, insulina y triglicéridos en cada uno de los siguientes puntos temporales: t=-15, -5, 45, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 y 330 min con respecto a la hora de inicio del desayuno estandarizado. El personal del lugar administra la primera dosis de la medicación del estudio aleatorizado (1 comprimido del Tratamiento A o B) una vez finalizada la prueba de desafío alimentario del momento basal en la Visita 2 y la Visita 4. Los sujetos se autoadministran el medicamento del estudio asignado hasta que regresan a la clínica para su visita de finalización del período de tratamiento de la siguiente manera: 1 comprimido por la noche antes de acostarse del primer día del período de tratamiento, 1 comprimido (500 mg de Tratamiento A o B) dos veces al día (1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche) para el segundo día del período de tratamiento, 2 comprimidos (1000 mg de Tratamiento A o B) dos veces al día para el tercer día del período de tratamiento y 2 comprimidos la mañana del cuarto día del período de tratamiento. El investigador puede decidir no aumentar la dosis o volver a la dosis inicial después de aumentar la dosis para sujetos individuales basado en tolerabilidad o las preocupaciones de seguridad.

30 35 En las visitas 3 y 5, los sujetos llegan a la clínica antes de la dosis de la noche el cuarto día de ese período de tratamiento y ayunan durante toda la noche por al menos 8 horas. A los sujetos se les administra la dosis de la noche el cuarto día de la medicación del estudio después de la cena en el lugar del estudio. El personal del lugar administra la dosis final de la medicación del estudio para cada período de tratamiento cuatro horas antes del comienzo del desayuno estandarizado en el quinto día del período de tratamiento. A t=0 min, los sujetos comienzan a consumir un desayuno estandarizado de ~1000 kcal que se consume por completo en 20 minutos. Se recolectan catorce muestras de sangre de 6 ml para mediciones plasmáticas de PYY, GLP-1, glucosa, insulina y triglicéridos en cada uno de los siguientes puntos temporales: t=-15, -5, 45, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 y 330 min con respecto a la hora de inicio del desayuno estandarizado. Se recolectan dieciocho muestras de sangre de 2 ml para las mediciones de metformina en plasma en los siguientes puntos temporales: t=-245, -120, -5, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420 y 480 min con respecto a la hora de inicio del desayuno estandarizado.

Población de estudio

40 45 50 Hombres y mujeres, de 18 a 65 años de edad que son sanos en general con un índice de masa corporal (IMC) de 25,0 a 35,0 kg/m² (incluidos estos valores) en el momento de la selección.

Métodos de estudio

55 60 65 Se administra un desayuno estandarizado a t=0 min en las visitas 2, 3, 4 y 5. Se toman muestras de sangre entre t=15 min y 330 minutos en las visitas 2 y 4, y entre t=-245 y 480 min en las visitas 3 y 5, con respecto a la administración del desayuno estandarizado. Las concentraciones plasmáticas circulantes de GLP-1, PYY, glucosa, insulina, triglicéridos y metformina se determinan mediante métodos analíticos.

Mediciones del estudio

Mediciones de las concentraciones circulantes de GLP-1, PYY, glucosa, insulina y triglicéridos se toman durante aproximadamente 5,75 horas en cuatro visitas. Mediciones de las concentraciones de metformina circulante durante aproximadamente 12 horas en dos visitas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso en un método de tratamiento de trastornos del metabolismo de la glucosa en un sujeto que lo necesita, en donde la composición se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto, preferentemente, en donde dicho trastorno es hiperglucemia.
2. Una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso en un método de tratamiento de la diabetes, obesidad o prediabetes en un sujeto que lo necesita, en donde la composición se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha metformina o una sal de la misma es hidrocloruro de metformina.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha una o más regiones del intestino son el yeyuno, íleon y/o intestino inferior.
5. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha metformina o una sal de la misma se recubre entéricamente, preferentemente, en donde dicha composición libera metformina en un inicio de aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,5, aproximadamente pH 7,0, o combinación de los mismos después de la administración a un sujeto.
6. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de metformina o una sal de la misma es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg.
7. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicha composición comprende además (i) un agente antidiabético o (ii) antiobesidad, preferentemente, en donde (i) dicho agente antidiabético se selecciona del grupo que consiste en tiazolidindionas, sulfonilureas, inhibidores de la DPP-IV y agonistas duales de PPAR; o en donde (ii) el agente antiobesidad se selecciona del grupo que consiste en fentermina, fenfluramina, sibutramina, rimonabant, topiramato, bupropión de zonisamida, naltrexona, lorcaserina y orlistat, y combinaciones de los mismos.
8. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la composición comprende además un ligando de receptores quimiosensoriales seleccionado del grupo que consiste en un ligando del receptor del sabor dulce, un ligando del receptor del sabor amargo, un ligando del receptor del sabor umami, un ligando del receptor del sabor graso, un ligando del receptor del sabor ácido y un ligando del receptor de ácidos biliares.
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha metformina o una sal de la misma es hidrocloruro de metformina y en donde dicho sujeto tiene diabetes tipo II.
10. Una composición que comprende metformina o una sal de la misma para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o defecto en la homeostasis energética en un sujeto, en donde la composición se adapta para su administración a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto.
11. Una composición farmacéutica que comprende metformina o una sal de la misma y otro agente antidiabético o antiobesidad, o un ligando de receptores quimiosensoriales seleccionado del grupo que consiste en un ligando del receptor del sabor dulce, un ligando del receptor del sabor amargo, un ligando del receptor del sabor umami, un ligando del receptor del sabor graso, un ligando del receptor del sabor ácido y un ligando del receptor de ácidos biliares para su uso en el tratamiento de trastornos del metabolismo de la glucosa, en donde la composición farmacéutica se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del duodeno para minimizar la absorción al plasma en dicho sujeto.
12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la metformina o sal de la misma se recubre entéricamente, preferentemente, en donde la metformina se libera de dicha composición farmacéutica en un inicio de aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,5, aproximadamente pH 7,0 o una combinación de los mismos después de la administración a un sujeto.
13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho agente antidiabético se selecciona del grupo que consiste en tiazolidindionas, sulfonilureas, inhibidores de la DPP-IV y agonistas duales de PPAR o

en donde el agente antiobesidad se selecciona del grupo que consiste en fentermina, fenfluramina, sibutramina, rimonabant, topiramato, bupropión de zonisamida, naltrexona, lorcaserina y orlistat, y combinaciones de los mismos.

- 5 14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la composición se adapta para su suministro a células enteroendocrinas distales del yeyuno.

Figura 1

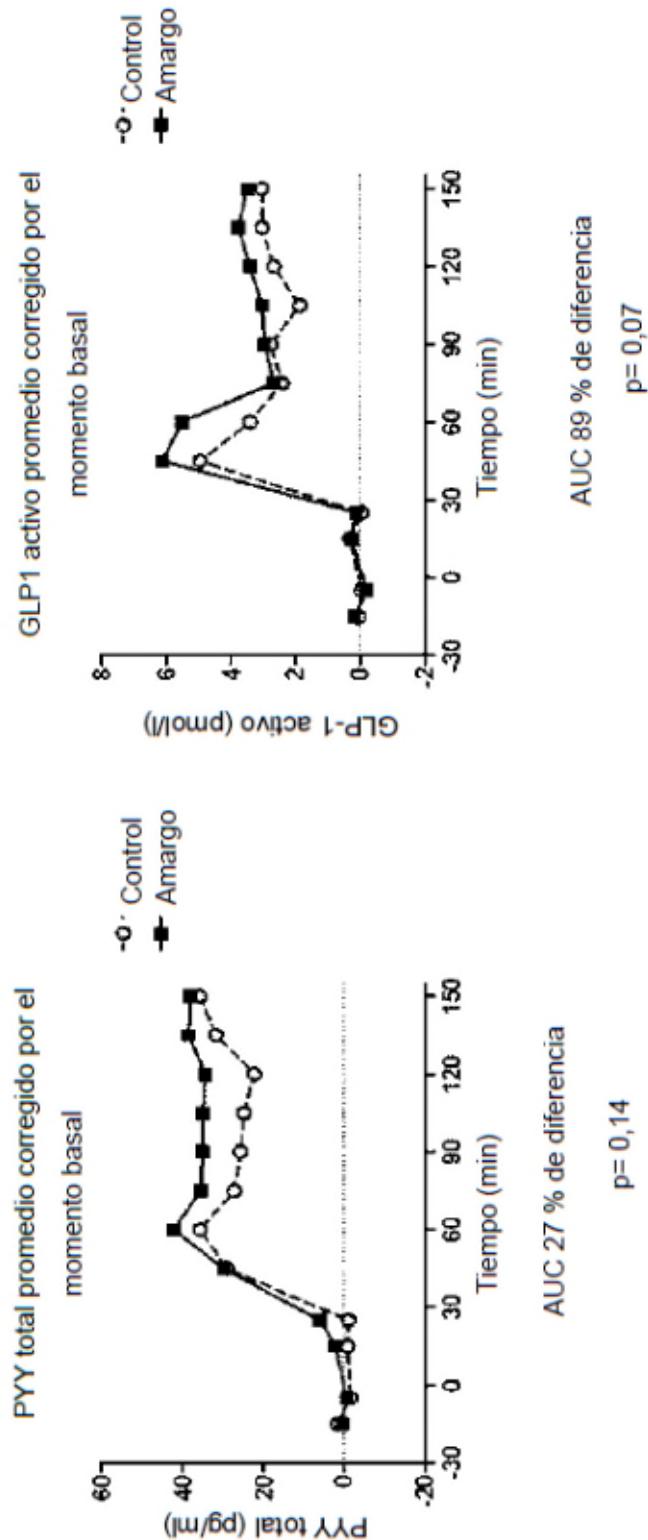


Figura 2

Índice de producción de células L con corrección

por el momento basal

