(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 362 420**

(51) Int. Cl.:
A61M 5/145 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03723801 .1**
(96) Fecha de presentación : **19.03.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1494746**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

(54) Título: **Insulina para uso en un régimen de dosificación.**

(30) Prioridad: **29.03.2002 JP 2002-94534**
26.12.2002 JP 2002-377961

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2011

(73) Titular/es: **Thomas, T. Aoki**
1021 El Sur Way
Sacramento, California 95864, US

(72) Inventor/es: **Aoki, Thomas, T.**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Insulina para uso en un régimen de dosificación

Campo de la invención

La presente invención se refiere a insulina para uso en un método de tratamiento de un paciente con un procesamiento deficiente de la glucosa hepática.

Antecedentes de la invención

La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera. Mientras la detección temprana y los grandes avances en terapias con láser han tenido un impacto significativo sobre esta complicación crónica de la diabetes, el número de pacientes diabéticos que sufren de retinopatía diabética continúa incrementándose.

El control de la glucosa se mide típicamente mediante un análisis de sangre que determina el nivel de hemoglobina A1c, que ha sido el resultado deseado de la terapia de insulina en pacientes diabéticos durante muchos años. Sin embargo, está claro que el ajustado control de la glucosa en circulación era insuficiente en el 25% o más de los participantes en el estudio para protegerles del aumento o progresión de retinopatía, nefropatía o neuropatía diabéticas.

Una causa importante de muerte en pacientes con diabetes sacarina es la enfermedad cardiovascular en sus diversas formas. La evidencia actual indica que los pacientes diabéticos son particularmente susceptibles a insuficiencia cardíaca, principalmente asociada con la aterosclerosis de las arterias coronarias y la neuropatía autónoma. Existen pocas dudas de que un componente metabólico está presente en varias formas de la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos. La disfunción cardíaca (menor volumen sistólico, índice cardíaco y fracción de expulsión y una mayor presión telediastólica ventricular izquierda) frecuentemente manifestada por pacientes con diabetes, puede explicarse al menos parcialmente por anormalidades metabólicas, y es probablemente secundaria a la deficiencia de insulina ya que la apropiada administración de insulina puede restablecer los modelos normales de metabolismo cardíaco (Avogaro et al., Am J Physiol 1990, 258:E606-18).

La patofisiología de la nefropatía diabética sólo se comprende en parte. La conclusión morfológica más consistente en nefropatía diabética es la ampliación del mesangio, que puede comprimir los capilares glomerulares y, con eso, alterar la hemodinámica intraglomerular.

La diabetes es la causa número uno de amputaciones no traumáticas. Las fuentes comunes de amputaciones son las heridas que no cicatrizan y progresan hasta necrosis y gangrena. Generalmente, se observa que los pacientes diabéticos tienen mayor dificultad en la curación y en superar las infecciones.

Se piensa que la diabetes, en general, y el mal control de glucosa en circulación, en particular, están relacionados causalmente con una mala curación de las heridas en pacientes diabéticos. Un mal control de glucosa en circulación es también el origen de una falta de energía y una sensación de malestar general.

Como se informa en *Diabetes mellitus and the risk of dementia* A. Ott., RP. Stolk, F. Van Harskamp, The Rotterdam Study, Neurology, 1999, vol. 53, pág. 1937-1942, los pacientes con diabetes tienen un riesgo aumentado de demencia. Tener diabetes casi duplicaba el riesgo de tener demencia (el riesgo era 1,9 veces mayor). El riesgo de los diabéticos de contraer la enfermedad de Alzheimer era también casi el doble. Y en diabéticos que toman insulina, el riesgo era más de 4 veces que el de los no diabéticos. Incluso después del ajuste de los posibles efectos de sexo, edad, nivel educativo y otros factores medidos, las conclusiones fueron las mismas. Por tanto, puede llegarse a la conclusión de que la diabetes es un factor de riesgo en el desarrollo de demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer.

Lo que es un régimen de dosificación de insulina mediante el que: el metabolismo pueden restablecerse; la oxidación de glucosa retiniana y neuronal puede incrementarse al realzar la actividad de piruvato deshidrogenasa; pueden ser tratados los trastornos de retinopatía y del sistema nervioso central; puede incrementarse el volumen sistólico, que mejora el índice cardíaco; y puede incrementarse la fracción de expulsión, y lo que disminuye la presión telediastólica ventricular, mejorando así la función cardíaca, así como mejorando también la calidad de vida en pacientes diabéticos. Un régimen de dosificación de insulina se necesita también para dar marcha atrás significativamente en la disfunción cardíaca común en pacientes diabéticos con cardiopatía. El mismo tratamiento debería ser capaz de proporcionar un control mejorado de la glucosa en sangre medida mediante hemoglobina A1c. Además, se necesita un régimen de dosificación de insulina para mejorar el proceso metabólico completo y a través de su multiplicidad de efectos sobre la reactividad neurovascular, la presión intraglomerular y la hemodinámica, detener la progresión de la nefropatía diabética sintomática, mejorar la hemodinámica intraglomerular, y detener así la progresión de nefropatía diabética y reducir el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal en fase terminal (ESRD). Además, un régimen de dosificación de insulina se necesita también incrementar la oxidación de glucosa en las áreas afectadas y, por tanto, proporcionar más energía mientras se consume menos oxígeno para tratar las heridas, fomentar la curación y evitar las amputaciones de las extremidades inferiores tanto en pacientes diabéticos como en

pacientes no diabéticos. Un régimen de dosificación de insulina se requiere para mejorar el metabolismo en el cerebro de pacientes que sufren cualquiera de las diversas enfermedades que causan demencia senil y, en consecuencia, mejoran la función mental de pacientes que sufren demencia senil.

En una patente previa, la patente de EE.UU. nº 4.826.810, el autor de la invención describe un método de enviar pulsos de insulina a un paciente después de la ingestión de una comida que contiene glucosa. Los pulsos de insulina se ajustan para producir una serie de picos en la concentración de insulina libre de manera que haya sucesivamente un aumento de la mínima concentración de insulina libre entre dichos picos. Para hacer esto se necesita un tratamiento viable para los fines clínicos que sea un camino sencillo, de bajo coste, de medir la insulina libre para determinar dichos picos de asegurar que los niveles correctos estén presentes para asegurar que se activan las capacidades de procesamiento de hidratos de carbono alimentarios del hígado del paciente.

Sumario de la invención

La presente invención está definida en la reivindicación 1.

Las sub-reivindicaciones definen características adicionales de la invención.

El dispositivo de infusión suministra una serie de pulsos de insulina al individuo a lo largo de un período de tiempo acompañado por la ingestión de glucosa en la forma de una comida que contiene hidratos de carbono. La cantidad de insulina en cada pulso, el intervalo entre pulsos y la cantidad de tiempo para suministrar cada pulso a un individuo tal como un paciente se escogen de manera que el procesamiento hepático de glucosa se restablece en el individuo. Inicialmente, después de la ingestión de la comida que contiene hidratos de carbono, se eleva el nivel de glucosa en sangre en circulación del individuo.

Coincidente con o poco después del establecimiento de los niveles elevados de glucosa en circulación en el paciente, se administra el primer pulso de suministro de insulina. Este pulso da como resultado una concentración máxima de insulina “libre” en la sangre representada por el pico E (véase la Fig. 3). Cuando la concentración de insulina “libre” disminuye en aproximadamente 90% para Y, el siguiente pulso es administrado, lo que da como resultado el pico F. Cuando la concentración de insulina “libre” disminuye de nuevo en aproximadamente 90% para Z se administra el siguiente pulso dando como resultado el pico G. La repetición de este proceso dará como resultado un incremento de la concentración de insulina “libre” entre picos indicado por la línea H. Los pulsos son regulados de manera que la concentración de insulina “libre” entre picos se incrementa en 10 a 500 μU/ml desde un pulso al siguiente. Para activar el hígado, se requiere un incremento de la concentración de insulina “libre” entre picos después de la ingestión de una comida que contiene hidratos de carbono para activar el hígado y para que el nivel de glucosa en sangre en circulación gotee 50 mg/l en individuos con un procesamiento deficiente de la glucosa hepática. Sin embargo, hay veces que aunque se eleven los niveles de insulina “libre” entre picos, no se elevan suficientemente rápido para activar el hígado. En esas circunstancias la caída en la glucosa en circulación no alcanzará 50 mg/dl.

Es deseable administrar la mínima cantidad de insulina de acuerdo con la activación del procesamiento de la glucosa hepática, aún la cantidad de insulina requerida para activar un paciente variará de un paciente a otro paciente o incluso de un día a otro día en el mismo paciente. Para un mismo paciente en un día, un régimen de pulsos conseguirá la activación del procesamiento de la glucosa hepática mientras que el mismo paciente al día siguiente requiere significativamente más insulina por pulso, o pulsos más frecuentes, para lograr la activación. Medir niveles de insulina “libre” en sangre es un procedimiento caro y que necesita tiempo, que no puede proporcionar la información necesaria en tiempo real. Lo que se describe en la presente invención es una forma de medir en tiempo real cuando el paciente ha activado realmente el procesamiento de la glucosa hepática para permitir la confirmación positiva de una respuesta y señal satisfactorias por parte del paciente cuando ya no se necesita administrar los pulsos.

En individuos en los que se ha restablecido el procesamiento de glucosa hepática hay una posterior caída de los niveles de glucosa en sangre en circulación de 50 mg/dl o más, directamente como resultado de que se ha restablecido en el hígado el procesamiento de la glucosa hepática. Esta señal de glucosa en circulación es fácil de obtener y de bajo coste, puede hacerse por el paciente fácilmente en un entorno de asistencia médica en el hogar sin la ayuda de un médico y proporciona información en tiempo real de que la función del hígado se ha restablecido. Los pacientes están normalmente bien entrenados y completamente capaces de obtener sus propios niveles de glucosa en circulación sin la necesidad de un médico que ayude en el procedimiento y valore los resultados. Otros medios para determinar si el hígado se ha activado son costosos, no proporcionan información en tiempo real, requieren la evaluación del médico o no pueden usarse en un entorno de asistencia médica en el hogar. Debe haber un mínimo de más de dos pulsos en la serie de pulsos de insulina; por ejemplo, tres, cuatro, cinco o seis. En la realización preferida, el dispositivo es una bomba que suministra una serie de diez pulsos a lo largo de un período de una hora. La bomba es controlada, preferiblemente, mediante una unidad de procesado programable, que controla la cantidad de insulina en cada pulso, el tiempo para distribuir cada pulso y el tiempo entre pulsos. Los niveles de glucosa en sangre en circulación pueden medirse por cualquier método apropiado de medida de la glucosa en circulación incluidos los métodos de pinchado del dedo.

Dibujos

A continuación se presenta una descripción de los dibujos:

La Fig. 1 es un diagrama esquemático de bloques de una bomba de insulina programable que utiliza una jeringa con un mecanismo de tipo émbolo y programada para suministrar insulina;

La Fig. 2 es un diagrama esquemático de bloques de una bomba de insulina programable con un mecanismo de émbolo giratorio y programada para suministrar insulina de acuerdo con la presente invención; y

La Fig. 3 es un gráfico que muestra la relación entre la concentración de insulina en la sangre y el tiempo en una serie de pulsos de insulina.

Descripción de las realizaciones preferidas

En consecuencia, la presente invención incluye un dispositivo de infusión para administrar insulina a pacientes diabéticos mediante la infusión de una serie de pulsos de insulina en el paciente a intervalos regulares. Al mismo tiempo, el paciente ingiere una comida que contiene hidratos de carbono y se toman medidas de glucosa en circulación periódicamente para asegurarnos de que se ha restablecido el apropiado procesamiento hepático de la glucosa.

El líquido o el alimento que contiene glucosa son consumidos por el paciente para impedir que el paciente se vuelva hipoglucémico. El líquido o el alimento que contiene glucosa preferido es 4 a 10 onzas de GLUCOLA para pacientes diabéticos que se traduce en 40 a 100 gramos de glucosa, pero al paciente puede dársele cualquier tipo similar de líquido o alimento con alto contenido glucémico que contenga glucosa, incluidos los pasteles y el pan, pero no limitándonos sólo a ellos. Para los pacientes no diabéticos, las cantidades de glucosa ingeridas son mayores y necesitan se ajustadas para cada paciente.

En la realización preferida de la invención, una bomba de insulina programable se programa para suministrar insulina intravenosa en pulsos medidos con exactitud, se programa para suministrar cada uno de esos pulsos en una mínima cantidad de tiempo, y se programa para dejar intervalos temporizados entre cada pulso. Sin embargo, también es aceptable cualquier método de infundir cantidades medidas de insulina que incluyan simples inyecciones con una jeringa. El medio preferido de suministrar insulina es un dispositivo de infusión programable capaz de proporcionar pulsos medidos de insulina en un intervalo preestablecido, con tal de que haya suficiente glucosa en la sangre que se evite que el paciente se vuelva hipoglucémico. También es preferible que el dispositivo de infusión sea capaz de suministrar pulsos de insulina en un período de tiempo lo más corto posible, sin que afecte desfavorablemente la vena en el sitio de infusión que se use. Un dispositivo de infusión preferido es el MD-110 de Bionica. Sin embargo, dispositivos menos seguros y más lentos, que incluyan una simple jeringa, pueden enviar los pulsos y lograr el perfil de infusión necesario.

En una realización, una bomba manual programable usa una jeringa convencional de uso en medicina para infundir la insulina. Con relación a la Fig. 1, la jeringa 11 se une a la bomba mediante clips 13 y 14 y el émbolo 15 es activado por un conductor de jeringa 16. El conductor de jeringa es un accionador conducido por cualquiera de varias posibles configuraciones de accionador conocidas por los expertos en la técnica. Cualquier dispositivo de conexión de tubo de infusión convencional puede usarse para conectar el tubo de infusión a la jeringa. Los valores programados pueden ser cargados a un procesador de control mediante el teclado 17, a través de un microprograma del fabricante en la bomba o por un programa informático mediante un enlace de comunicaciones 18 a un ordenador de superior nivel o cualquier otro método de carga apropiado. Un instrumento que mide la glucosa en circulación, configurado para comunicarse directamente con la bomba a través del enlace de comunicaciones puede proporcionar valores oportunos de glucosa en circulación. Alternativamente, los sistemas de comunicaciones sin cable pueden enviar información desde un sensor de glucosa en circulación de forma automática hasta la bomba sin intervención de un operador. Los típicos sensores de glucosa en circulación incluyen pero no se limitan a dispositivos de pinchado de los dedos, instrumentos no invasivos que usan espectroscopía de infrarrojo cercano o radiofrecuencia, y sensores implantados. Alternativamente, la señal de glucosa en circulación puede venir desde un sistema implantable para controlar la actividad eléctrica de las células pancreáticas beta en un paciente para obtener una medida de la demanda de insulina del paciente y el nivel de glucosa en circulación. También es aceptable cualquier otro método para obtener de forma directa o indirecta una medida precisa del cambio en los niveles de glucosa en circulación. Los enlaces de comunicaciones pueden usarse para enviar mensajes de alarma y de estado a un ordenador de superior nivel por cualquier protocolo y medio de comunicaciones aceptable.

Cuando la bomba es activada, dispensa el pulso de insulina programado en la cantidad de tiempo programado al individuo. La insulina circula a través del tubo de infusión 19, hasta la aguja 10, que está insertada de forma intravenosa en el individuo en cualquier parte conveniente pero preferiblemente en el antebrazo. El tiempo para suministrar cada pulso debería ser lo más corto posible y, como mucho, menos de un minuto y, preferiblemente, del orden de segundos. El estado de la bomba, el estado de la alarma y los niveles de glucosa en circulación, entre otros parámetros del sistema puede presentarse en el panel de visualización 12.

En la realización preferida, los niveles de glucosa en circulación en el individuo se miden periódicamente y se usan automáticamente o manualmente para cargar los cambios en los parámetros de la bomba que suministra la insulina. Después, se hacen los ajustes de insulina ingerida y de insulina infundida para producir los resultados deseados de activar el hígado sin los efectos secundarios no deseados de hipoglucemia o de hiperglucemia.

En otra realización, en lugar de una bomba de tipo jeringa, véase la Fig. 2, la bomba de infusión comprende un dispositivo de bomba de cartucho de cassette, que consta de un cartucho 22, un alojamiento 24, un émbolo 25, un área de depósito 27 dentro del cartucho donde está contenida la insulina, y una boca abierta para la conexión del cartucho a un tubo de infusión 21 hasta una aguja de infusión, que está insertada de forma intravenosa en el individuo en cualquier parte conveniente pero preferiblemente en el antebrazo. El mecanismo de bombeo comprende una unión por engranajes 26, un motor 28 y un dispositivo de bombeo 29. Cuando el cartucho 22 es engranado en el alojamiento 24, el cartucho es trincado en su lugar por un engrane rotacional de roscas macho del cartucho y de roscas hembra del alojamiento. El cartucho se fabrica, opcionalmente, de vidrio, cerámica, acero o plástico. El mecanismo de bombeo se usa para girar el émbolo de tipo pistón 25 y 23 dentro del cartucho de cassette. El mecanismo de bombeo puede ser accionado por métodos que incluyen pero que no se limitan a cualquier motor que gire el émbolo o alojamiento, mediante un movimiento mano-ojo coordinado o mediante un movimiento manual a través de una serie de puntos de “chasquido”. El émbolo gira en relación con las paredes del alojamiento de la cassette. A medida que el émbolo 25 es girado de forma rotacional, el dispositivo infunde insulina al individuo. Preferiblemente, el mecanismo de bombeo es controlado mediante un procesador programable que controla la cantidad de insulina que ha de ser infundida, el temporizado entre pulsos y el período de tiempo para infundir un único pulso. El diámetro del área de depósito y la profundidad a la que el émbolo se mueve en cada rotación del émbolo son seleccionados para proporcionar tamaños de pulsos muy precisos suministrados en un tiempo lo más corto posible con seguridad. Los valores programados pueden ser cargados a un procesador de control mediante el teclado, a través de un microprograma del fabricante en la bomba o mediante un programa informático mediante un enlace de comunicaciones 30 desde un ordenador de superior nivel o cualquier otro método de carga apropiado. La entrada automatizada de los niveles de glucosa en sangre puede lograrse como se ha descrito anteriormente. El mismo enlace de comunicaciones puede usarse para enviar mensajes de alarma y de estado a un ordenador de superior nivel mediante cualquier protocolo y medio de comunicaciones aceptable. El estado de la bomba, el estado de alarma y los niveles de glucosa en circulación, entre otros parámetros del sistema pueden ser presentados en un panel de visualización del dispositivo de bombeo 29.

El procesamiento hepático de glucosa incluye la apropiada absorción de glucosa en las células hepáticas, la oxidación de la glucosa por las células hepáticas, el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno hepático en las células hepáticas, y la transformación de la glucosa en grasa o alanina, un aminoácido, por las células hepáticas. El procesamiento hepático es deficiente cuando el hígado no consigue producir enzimas hepáticas (específicamente glucocinasa hepática, fosfofructocinasa y piruvatocinasa) necesarias en el apropiado procesamiento de la glucosa. El procesamiento deficiente de la glucosa es la condición fundamental de pacientes diabéticos de tipo 1 y de tipo 2, de pacientes cuyo páncreas no está produciendo suficiente insulina, y de pacientes que experimentan una significativa resistencia a la insulina, o una combinación de estos factores. Después de la ingestión de glucosa, incluso con administración de insulina intravenosa, la disminuida oxidación de la glucosa, baja producción de alanina, y la insuficiente formación y depósito de glucógeno en el hígado de una manera temporizada son todos indicios de que el procesamiento de la glucosa hepática es deficiente. Los ensayos de tolerancia a la glucosa y las medidas de hemoglobina A1c pueden usarse como indicios de que el procesamiento hepático de glucosa ha sido deficiente.

En una realización preferida, los pulsos de insulina son enviados a un paciente que utiliza Terapia Intermitente Crónica de Insulina Intravenosa de la forma siguiente. En la mañana del procedimiento, el paciente se sienta, preferiblemente, en una silla de extracción de sangre y se le inserta, preferiblemente en una vena de la mano o del antebrazo, una aguja o catéter de calibre 23 para obtener acceso vascular. Sin embargo, cualquier sistema de acceso similar puede lograr el resultado necesario, incluidos los catéteres permanentes, las líneas PICC y los PortaCaths. Después de un corto período de equilibrado, al paciente se le pide hacer una medida de la glucosa en circulación antes de empezar la infusión real de insulina. Es preferible que los pacientes tengan niveles de glucosa en circulación cercanos a 200 mg/dl antes de usar el dispositivo de infusión. En el caso de mujeres diabéticas embarazadas, sin embargo, cada intento se hace para mantener el nivel máximo de glucosa en circulación en 180 mg/dl o menos.

Después de que se ha tomado la medida de glucosa en circulación y el paciente tiene el apropiado nivel de partida de glucosa en circulación, al paciente se le pide consumir un líquido o alimento que contenga glucosa. La cantidad de glucosa dada al paciente diabético oscila entre 60 y 100 gramos o 6 a 10 onzas de GLUCOLA, pero para las personas de pequeña estatura la cantidad puede ser tan baja como 40 gramos de glucosa o 4 onzas de GLUCOLA. Sin embargo, la cantidad de glucosa inicial dada al paciente puede variar. En el paciente no diabético puede requerirse más glucosa que en el paciente diabético, pero los demás parámetros deberían permanecer iguales, incluida la necesidad de un suministro pulsado. Los pulsos de insulina son después administrados de forma intravenosa a intervalos de tiempo preestablecidos, normalmente cada seis minutos, sin embargo pueden usarse otros intervalos desde tan poco como cada tres minutos hasta cada 30 minutos. Para pacientes diabéticos la cantidad de insulina en cada pulso es 10-200 miliunidades de insulina por kilogramo de peso corporal; para

pacientes no diabéticos ligeramente menos.

Las medidas de glucosa en circulación se hacen lo más frecuentemente posible. Cuando se usan pinchazos en el dedo, debido a la incomodidad para el paciente, se recomienda que las lecturas se tomen cada 30 minutos. Cuando se usan métodos menos invasivos de medida de la glucosa en circulación pueden tomarse lecturas más frecuentemente, preferiblemente después de la infusión de cada pulso de insulina. Se recomienda dejar un período de uno a dos minutos después de la infusión de cada pulso antes de que se midan los niveles de glucosa en circulación. El nivel de glucosa en circulación se elevará típicamente en aproximadamente 100 a 150 mg/dl antes de empezar a caer. En pacientes cuyo procesamiento de glucosa hepática se ha restablecido habrá una caída de los niveles de glucosa en circulación de aproximadamente 50-100 mg/dl. En pacientes que tienen todavía que obtener el apropiado procesamiento de glucosa hepática, no habrá caída o habrá una caída considerablemente menor que 50 mg/dl. La caída en los niveles de glucosa en circulación, que indican el restablecimiento del procesamiento hepático de la glucosa, se logra generalmente a la hora del inicio del primer pulso de insulina usando la realización preferida de esta invención; sin embargo, el tiempo requerido puede ser más corto o más largo que una hora. Es posible disminuir la cantidad de insulina en cada pulso y alargar el tiempo entre pulsos de manera que tenga lugar un exceso de dos o incluso tres horas o más para que tenga lugar una caída de 50 mg/dl. Cuanto mayor es el tiempo que se tarda en activar el paciente, sin embargo, mayor será el tiempo que deberá estar el paciente bajo tratamiento y menos deseable será el tratamiento para el paciente. Esta disminución en glucosa en circulación es causada por la combinación de la utilización de la glucosa incrementada por los músculos y el uso de glucosa por el hígado.

Otro indicio de que se ha restablecido la activación hepática del hígado es que gradualmente la cantidad de insulina requerida para reducir los niveles de glucosa en circulación en 50 mg/dl o más disminuirá con el tiempo. La disminución de los niveles de hemoglobina A1c es una manifestación más, a medio plazo, de que se ha restablecido el procesamiento hepático. Las manifestaciones a largo plazo se observan en la disminución de varias complicaciones relacionadas con la diabetes, incluidas retinopatía, nefropatía, neuropatía, hipoglucemia, enfermedad cardiovascular e hipertensión, pero sin limitarnos a ellas.

La fase durante la cual se administra una serie de pulsos de insulina y se ingiere la glucosa dura típicamente 56 minutos (diez pulsos con un intervalo entre pulsos de seis minutos) y es seguida de un período de descanso de, normalmente, una o dos horas. El período de descanso permite devolver los elevados niveles de insulina a la línea de base. Durante los períodos en que la insulina no está siendo infundida, el sitio intravenoso se cambia, preferiblemente, a una llave con heparina o solución salina. El proceso completo se repite hasta que se obtiene el efecto deseado. Típicamente, el procedimiento se repite tres veces para cada día de tratamiento, pero puede repetirse desde tan poco como dos veces y hasta 8 veces al día. Antes de que el paciente sea descartado del procedimiento, tanto en la clínica como en el entorno del hogar, en la realización preferida los niveles de glucosa en circulación se estabilizan a 100-200 mg/dl durante aproximadamente 30-45 minutos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un régimen de dosificación de insulina que incrementa la oxidación de glucosa retiniana o neuronal realzando la actividad de piruvato deshidrogenasa y, por tanto, trata la retinopatía y los trastornos del sistema nervioso central tanto en pacientes diabéticos cono no diabéticos. Un método de control de la oxidación de la glucosa retiniana y neuronal es el de barridos de la PET (tomografía por emisión positrónica). Alternativamente, se puede buscar la estabilización/inversión de la retinopatía diabética. En términos de función neuronal, habrá una mejoría en la neuropatía periférica manifestada como percepción incrementada de la sensación, especialmente en los pies, y una pérdida de la sensación dolorosa de “quemado” o de “alfileres y agujas” en los pies. Habrá también una mejora de la neuropatía autónoma, especialmente de la gastroparesia y una mejoría en la hipotensión postural u ortostática.

La cardiopatía diabética es una de las complicaciones más comunes de diabetes experimentada por pacientes diabéticos de ambos tipos I y II. Los expertos están generalmente de acuerdo con que el combustible principal tanto para un corazón normal como diabético esté libre de ácidos grasos, un combustible que requiere más oxígeno sobre una base por caloría que la glucosa como combustible. Como consecuencia, el corazón tanto de individuos diabéticos como no diabéticos es particularmente vulnerable a la isquemia. Si el tejido afectado ha estado utilizando principalmente ácidos grasos libres para la generación de energía, incluso una ligera o temporal disminución en el flujo sanguíneo o en el suministro de oxígeno sería catastrófica. Por otra parte, si ese tejido ha estado oxidando glucosa más que ácidos grasos libres, para la generación de una cantidad equivalente de energía, una interrupción temporal del suministro de sangre o de oxígeno no sería tan perjudicial, ya que los requisitos de oxígeno del tejido serían menores. Por eso, para la misma cantidad de oxígeno enviado al miocardio, la utilización de glucosa más que la utilización de ácido graso libre daría como resultado una aumentada generación de energía (ATP). La presente invención es capaz de mejorar la capacidad de procesamiento del combustible alimentario para permitir que se queme u oxide más glucosa y corregir la sobreutilización de ácidos grasos libres asociados con la enfermedad cardíaca y la enfermedad cardiovascular tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

Todavía más, la presente invención es capaz de mejorar el proceso metabólico completo y, a través de su multiplicidad de efectos sobre la reactividad neurovascular, la presión y hemodinámica intraglomerulares, de detener la progresión de nefropatía diabética sintomática, de mejorar la hemodinámica intraglomerular, deteniendo por ello la progresión de la nefropatía diabética, y reduciendo el riesgo de desarrollo de ESRD tanto en pacientes diabéticos

como no diabéticos.

Además, la presente invención es capaz de incrementar la oxidación de la glucosa en un área afectada y proporcionar, de ese modo, más energía con el mismo aporte de oxígeno para las heridas, fomentando la curación y evitando amputaciones tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Lo racional de esta curación mejorada es que el tejido que circunda el área afectada sufre de inadecuado suministro de sangre, llevando a una oxigenación insuficiente. Cuando este tejido es aprovisionado de combustible a través de la realzada oxidación de la glucosa en lugar de la utilización de ácido graso libre, cambiando de ese modo desde una economía de combustible basada predominantemente en lípidos hasta una basada más en la oxidación de glucosa, más energía está disponible para la curación de las heridas para la misma cantidad de flujo de sangre y, por consiguiente, más curación a partir de la cantidad de oxígeno distribuida. Además, la capacidad de lograr más energía a partir de menos oxígeno, se dirige de ese modo a un malestar general asociado con individuos diabéticos que tienen niveles de energía que son menores de lo normal.

En muchas ocasiones los pacientes que han sido diabéticos así como que tienen demencia han sido tratados con pulsos de insulina. La demencia parece que está relacionada con un mal metabolismo de glucosa en el cerebro, que bien puede ser el resultado de un estrechamiento súbito del flujo de sangre. Este mediocre metabolismo es al menos en parte la causa de la demencia. El uso del régimen de tratamiento de acuerdo con la presente invención en pacientes que sufren demencia senil ha mostrado claramente una mejoría en el estado de confusión, debilidad, desorientación, función cognitiva y falta de memoria asociado con demencia así como una mejoría en la gestión de la glucosa en sangre. El estrechamiento súbito del flujo de sangre al cerebro es también frecuente en pacientes con demencia sin diabetes y el dispositivo de la presente invención proporciona un metabolismo mejorado también a esos pacientes y, por consiguiente, es eficaz en el tratamiento en ambos pacientes con demencia, con y sin diabetes.

En la realización preferida, la primera semana se llevan a cabo tres tratamientos dos días consecutivos con un paciente nuevo. Para los pacientes que continúan, el procedimiento se realiza una vez a la semana. Para pacientes que necesitan/requieren un procedimiento más intensivo, el procedimiento puede repetirse 3 o más veces, incluido de forma continua, cada semana hasta que se logra el resultado clínico deseado.

Los siguientes ejemplos no limitantes se dan sólo a modo de ilustración.

Ejemplo 1

Se realizó un estudio para evaluar los efectos de la Terapia Intermitente Crónica de Insulina Intravenosa (CIIT) en la progresión de la nefropatía diabética en pacientes con diabetes sacarina (DM) tipo 1. Este estudio controlado prospectivo multicéntrico afectaba a 49 pacientes DM del tipo 1 con nefropatía que estuvieron siguiendo el régimen de terapia intensiva (IT) de la Prueba de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT). De estos, 26 pacientes formaron el grupo de control C, que continuó con la IT, mientras 23 pacientes formaron el grupo de tratamiento (T) y experimentaron semanalmente la CIIT además de la IT. Todos los pacientes del estudio fueron observados en la clínica, semanalmente, durante 18 meses, habían comprobado mensualmente la glucohemoglobina HbA1C, y cada 3 meses la excreción de proteína urinaria y las determinaciones de la eliminación de creatinina (CrCl). La CrCl disminuyó de forma significativa en ambos grupos como se esperaba, pero el ritmo de la disminución de CrCl en el grupo T (2,21±1,62 ml/min/año) era significativamente menor que en el grupo C (7,69 ± 1,88 ml/min/año, P=0,0343). La conclusión es que cuando se añade la CIIIT a la IT en pacientes DM de tipo 1 con nefropatía sintomática, parece reducirse apreciablemente la progresión de nefropatía diabética.

Ejemplo 2

Una mujer de mediana edad con diabetes Tipo 1 durante más de 22 años sufría de polineuropatía. Tenía dolor generalizado y era incapaz de caminar o incluso de ponerse las medias debido al dolor. Después de recibir el tratamiento con el dispositivo de la presente invención el dolor se había reducido hasta el punto de que la mujer disfrutaba de un ejercicio riguroso como el patinaje sobre ruedas.

Ejemplo 3

Una mujer de mediana edad con diabetes Tipo 1 durante más de 30 años tenía neuropatía periférica grave, tenía un dolor constante debajo de las rodillas y tenía dificultad para dormir por la noche. Después de recibir el tratamiento con el dispositivo de la presente invención, ya no tiene medicación para el dolor y no tiene punzadas de dolor en sus piernas. Ha estado usando el tratamiento durante ocho años.

Ejemplo 4

Una mujer de mediana edad con diabetes tipo 2 durante 17 años estuvo sufriendo de cardiomiopatía congestiva grave (fracción de expulsión 14-19%). Se colocó en lista para recibir un trasplante de corazón antes del tratamiento previo con el dispositivo de la presente invención. Después de recibir el tratamiento, el individuo redujo su toma de insulina desde 150 unidades al día hasta 24-26 unidades/día, y se estabilizó hasta el punto de que ya no requería un

trasplante de corazón y, en efecto, fue retirada de la lista de trasplantes de corazón. El paciente ha estado recibiendo tratamiento durante 9 años y está todavía fuera de la lista de trasplantes de corazón. Su fracción de expulsión es actualmente 29-32%.

Ejemplo 5

Un varón de mediana edad con diabetes tipo 1 durante 38 años sufría degeneración macular (retinopatía). Era incapaz de conducir de noche. Después de recibir tratamiento con el dispositivo de la presente invención, la vista de este varón mejoró hasta el punto de que conducir de noche ya no era un problema. El paciente ha estado recibiendo tratamiento durante 4 años.

Ejemplo 6

Un paciente varón diabético de tipo 2 de mediana edad tenía una cardiopatía grave que incluía insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía arterioesclerótica grave. El paciente fue programado para cirugía cardíaca pero debido a su mal estado los cirujanos rehusaron operar. Después de usar el dispositivo de la presente invención, los médicos estaban convencidos de que podía resistir una cirugía de by-pass en cuatro vasos sanguíneos. El paciente tuvo una recuperación postoperatoria normal, de la que casi no se tienen noticias en pacientes diabéticos con su estado de cardiopatía.

Ejemplo 7

Un paciente varón diabético de tipo 2 de edad avanzada hacía ejercicios y tenía excelente control de la glucosa en circulación bajo una terapia intensiva de insulina que incluía 3-4 inyecciones al día de insulina subcutánea. Incluso así, su enfermedad renal relacionada con la diabetes había progresado hasta el punto de que estaba eliminando 1.500 miligramos de proteína durante un período de 24 horas y el ritmo de crecimiento era de 500 miligramos/24 horas/año. Después de usar el dispositivo de la presente invención, la proteinuria del paciente se redujo a 600-800 miligramos/24 horas. Ha estado usando el dispositivo durante 5 años.

Ejemplo 8

Un paciente mujer diabética de tipo 1 de edad avanzada que era diabética desde los 5 años de edad estaba programada para un injerto by-pass de arteria coronaria para corregir su cardiopatía relacionada con la diabetes. Los cirujanos eran reacios a operar en el estado en que estaba debido a su avanzada arterioesclerosis relacionada con la diabetes. Fue programada para un injerto en un sólo vaso sanguíneo. Después de usar el dispositivo de la presente invención, su estado mejoró hasta el punto de que los médicos realizaron dos injertos en vez de uno. Tuvo una recuperación normal. Continuó usando el dispositivo de la presente invención durante varios años después de la cirugía con ningún deterioro adicional en su cardiopatía relacionada con la diabetes.

Ejemplo 9

Un varón diabético de tipo 2 de edad avanzada que sufría neuropatía autónoma presentaba lecturas de presión sanguínea muy elevadas de 200/120 a pesar de un riguroso programa para regular su glucosa en circulación usando terapia intensiva de insulina de 3 a 4 inyecciones diarias de insulina subcutánea. Como resultado de usar el dispositivo de la presente invención, su presión sanguínea disminuyó a 120/80. Ha estado usando el dispositivo durante 5 años.

Ejemplo 10

Un paciente varón diabético de tipo 2 de edad avanzada tenía una pierna amputada como resultado de úlceras en esa pierna relacionadas con la diabetes. Había desarrollado úlceras en la otra pierna que no respondían a ninguna terapia disponible y estaba en peligro de perder la otra pierna por amputación. Como resultado de usar el dispositivo de la presente invención, las úlceras en su segunda pierna curaron, y la pierna se salvó de la amputación. Este paciente usó el dispositivo de la presente invención durante varios años más, y no se formaron úlceras adicionales.

Ejemplo 11

Un paciente mujer diabética de tipo 1 de mediana edad había desarrollado graves úlceras en ambas piernas, que no curaban con ningún tratamiento disponible. Como resultado de usar el dispositivo de la presente invención, las úlceras curaron y no volvieron a aparecer. La paciente ha estado usando el dispositivo de la presente invención desde hace 13 años.

Ejemplo 12

Un paciente varón diabético de tipo 2 de mediana edad tenía retinopatía diabética proliferativa con hemorragia grave. Múltiple señales de fotocoagulación hacían imposible la fotocoagulación adicional. Como resultado de usar el dispositivo de la presente invención se detuvo la hemorragia, y no hubo deterioro adicional de la retina, conservando la vista que le quedaba. El paciente ha estado usando el dispositivo de la presente invención durante 5 años, y no ha

tenido ninguna hemorragia más de la retina y ninguna fotocoagulación adicional.

Ejemplo 13

Un paciente mujer diabético de tipo 2 anciana tenía neuropatía periférica dolorosa grave hasta el punto de que era incapaz de caminar y usaba una silla de ruedas. Después de seis meses de usar el dispositivo de la presente invención, el dolor había remitido hasta el punto de que ya no usaba silla de ruedas. Debido a motivos financieros, detuvo la terapia. Como resultado, la neuropatía volvió a aparecer y tuvo que volver a usar la silla de ruedas.

Ejemplo 14

Un paciente mujer diabética de tipo 1 de mediana edad tenía neuropatía grave. Era una madre con dos niños que estaba postrada en cama con neuropatía autónoma antes de usar el dispositivo de la presente invención hace dos años. Sus músculos se habían atrofiado, no podía digerir su alimentación, se le había dicho que sus nervios se estaban muriendo dentro de ella como resultado de su diabetes. Señalaba que si tuviera que atender a dos niños, se habría ocupado de su vida. Tuvo que dejar su trabajo, siguió con discapacidad y estuvo entrando y saliendo del hospital a menudo. Tuvo ronchas en su cabeza que le causaron la pérdida del cabello. No tenía sensibilidad en sus pies, tenía náusea constante, y no podía dormir por la noche debido al dolor. Tenía problemas de absorción de insulina e intentó todas las diferentes formas de mejorar la absorción de insulina en su cuerpo. Durante varios años se inyectó intramuscularmente debido a que sentía que lograba una mejor absorción de insulina de esa manera. Desde que usa dispositivo de la presente invención han dado marchas atrás todas sus enfermedades hasta el punto de que ha desaparecido su discapacidad y tiene un trabajo remunerado. Desde entonces no ha vuelto a un hospital. Ha desaparecido su sensación de piernas dormidas. Si se salta el tratamiento durante una semana, puede sentir que vuelve a aparecer la sensación de piernas dormidas. Su gastroparesia dio marcha atrás, y ya no sufre los síntomas. Aparte de usar el dispositivo de la presente invención, en la actualidad no tiene gastos médicos.

Ejemplo 15

Una mujer diabética de 79 años de edad que estaba sufriendo demencia senil avanzada se trasladó a una casa de reposo debido a su excesiva confusión, debilidad, desorientación y falta de memoria. Debido a que la casa de reposo no estaba siguiendo el régimen estricto de cuatro puntos que necesitaba el paciente para su control diabético de azúcar en sangre, los hijos de la paciente retiraron al paciente de la casa de reposo. El médico de guardia recomendó la Activación Hepática. Una vez que el paciente fue activado, volvió totalmente a un estilo de vida independiente. Tuvo una mejoría significativa en su habilidad motora, memoria y función cognitiva. La Activación Hepática tuvo claramente un efecto positivo en su demencia senil.

Para todos los ejemplos listados anteriormente, a los pocos días del inicio del tratamiento, a los pacientes se les sometió a tratamiento una vez a la semana, cada día de tratamiento consistía en tres infusiones de insulina acompañadas de la ingestión de hidratos de carbono. El dispositivo bomba usado para infundir la insulina fue la bomba MD-110 de Bionica descrita en la Fig. 1 sin el sensor para la glucosa en circulación. Típicamente, hubo diez pulsos dados a lo largo de un período de una hora, y se guardó un período de descanso de una hora entre las infusiones de insulina. La forma en la que se ingirieron los hidratos de carbono cambiaba de vez en cuando y se incluía la ingesta de alimentos de alto índice glucémico pero no se limitaba a pan y dulces. La glucosa en circulación de los pacientes se midió una vez cada treinta minutos mediante el método del pinchado del dedo corrientemente usado por la mayoría de los pacientes diabéticos. Los niveles de glucosa en circulación inicialmente se elevaron durante cada tratamiento y después cayeron entre 50 y 100 mg/dl durante cada serie de infusiones de insulina indicando que, de hecho, el hígado había sido activado. La Tabla 1 de más abajo resume mediante los ejemplos anteriores el número de unidades de insulina por pulso administrado y la cantidad de glucosa ingerida para cada serie de pulsos:

Las realizaciones preferidas descritas en el presente documento son sólo ilustrativas, y aunque los ejemplos dados incluyen muchas de las especificidades, se entiende que son ilustrativas de sólo unas cuantas posibles realizaciones de la invención. Sin ninguna duda, para los expertos en la técnica tendrán lugar otras realizaciones y modificaciones. Los ejemplos dados deberían ser interpretados sólo como ilustraciones de algunas de las realizaciones preferidas de la invención, y el alcance completo de la invención debería determinarse mediante las reivindicaciones adjuntas.

Tabla 1

Resumen de los anteriores ejemplos: El número de unidades de insulina por pulso administrado y la cantidad de glucosa ingerida para cada serie de pulsos		
Número del ejemplo	Número de miliunidades de insulina/kg de peso corporal por pulso	Gramos de Glucosa por Serie de Pulsos de Insulina

	pulso	
1*	15-195	40-100 gramos
2	30-45	50-60 gramos
3	35-50	40-60 gramos
4	45-60	40-60 gramos
5	30-45	50-60 gramos
6	70-100	50-70 gramos
7	40-60	50-70 gramos
8	15-45	50-70 gramos
9	40-55	50-70 gramos
10	45-60	40-60 gramos
11	15-45	50-70 gramos
12	130-170	50-70 gramos
13	30-60	50-70 gramos
14	30-60	50-70 gramos
15	30-60	50-70 gramos
* Este estudio incluía 23 pacientes en el grupo de tratamiento con cantidades variables de insulina por pulso e ingestión variable de glucosa. Por lo tanto, se incluyen los límites generales de lo que utilizaron		

REIVINDICACIONES

1.- Insulina para utilizar en un procedimiento de tratamiento de un paciente con un procesamiento deficiente de la glucosa hepática, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

la ingestión por parte del paciente de una comida que contiene hidratos de carbono;

suministro al paciente de una serie de pulsos de dicha insulina mediante un dispositivo de infusión,

en el que la cantidad de dicha insulina en cada pulso, el intervalo entre pulsos y la cantidad de tiempo en suministrar cada pulso al paciente se escogen de manera que el nivel de glucosa en circulación en el paciente, controlado mediante un dispositivo de control, se eleva inicialmente y después cae en una cantidad igual a 50 mg/dl o más.

2.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es mejorar los niveles energéticos del individuo.

3.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es la mejoría de uno o más de los estados de confusión, debilidad, desorientación, función cognitiva o falta de memoria en pacientes que sufren demencia.

4.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es detener la progresión de nefropatía reduciendo el riesgo de la enfermedad renal en fase terminal.

5.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es corregir la sobreutilización de ácidos grasos asociados con cardiopatías y enfermedad cardiovascular.

6.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es estabilizar o dar marcha atrás a la progresión de la retinopatía.

7.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es mejorar los síntomas de neuropatía autónoma incluida la gastroparesia y la hipotensión ortostática.

8.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es mejorar o detener la progresión de la neuropatía periférica.

9.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es disminuir la hipertensión y/o disminuir la cantidad de medicación antihipertensiva requerida.

10.- Insulina de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tratamiento es de heridas para fomentar la curación y evitar amputaciones.

11.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que dicho dispositivo de infusión comprende un cartucho (22) que contiene insulina líquida y un émbolo (15; 25), y en la que el émbolo puede rotar para dispensar la insulina.

12.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que dicho dispositivo de infusión comprende una jeringa (11) para enviar pulsos de insulina.

13.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que la caída del nivel de glucosa en circulación en el paciente en una cantidad igual a 50 mg/dl o más, tiene lugar en las dos horas de administrar el primer pulso de la serie de pulsos.

14.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que los pulsos de insulina se administran de forma intravenosa.

15.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que la cantidad de insulina en cada pulso está entre 10 y 200 miliunidades por kilogramo de peso corporal.

16.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que dicho dispositivo de infusión comprende una unidad procesadora programable y la cantidad de insulina en cada pulso, el intervalo de tiempo entre pulsos y la cantidad de tiempo para suministrar cada pulso al paciente son controlados por dicha unidad procesadora programable.

17.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que una de dichas series de pulsos se suministra a lo largo de un período de 6 a 180 minutos.

18.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que cada pulso de dichas series de

pulsos se suministra cada 3 a 30 minutos.

19.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que dicha comida que contiene hidratos de carbono contiene entre 40 y 100 gramos de glucosa.

20.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que dicho suministro de dichas series de pulsos se realiza de 2 a 8 veces al día.

21.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en las que la información se transfiere automáticamente entre un medidor de glucosa en sangre y una bomba.

22.- Insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que dicho paciente sufre de diabetes

Fig.1

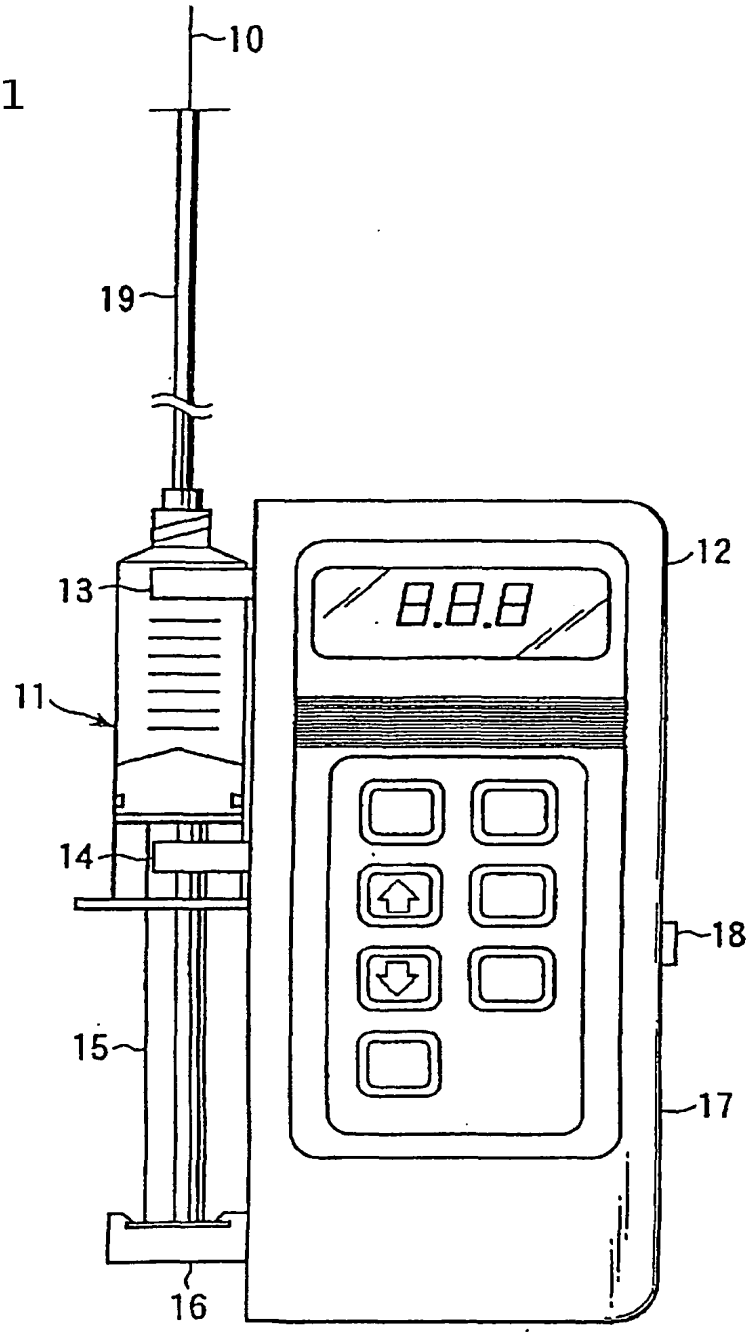

Fig.2

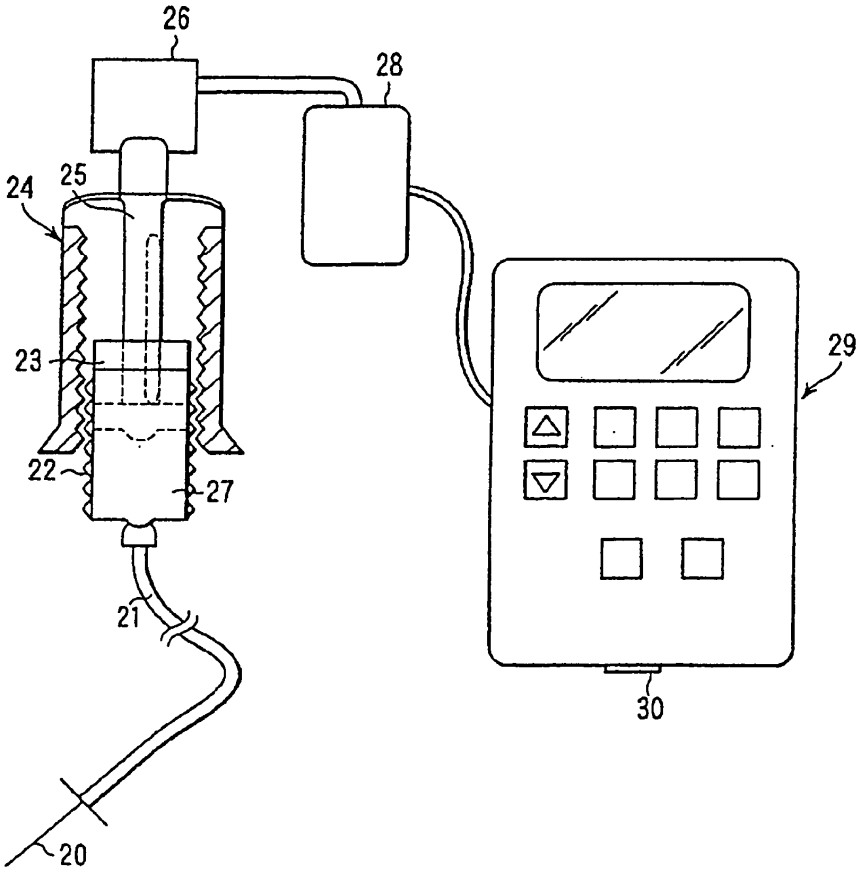
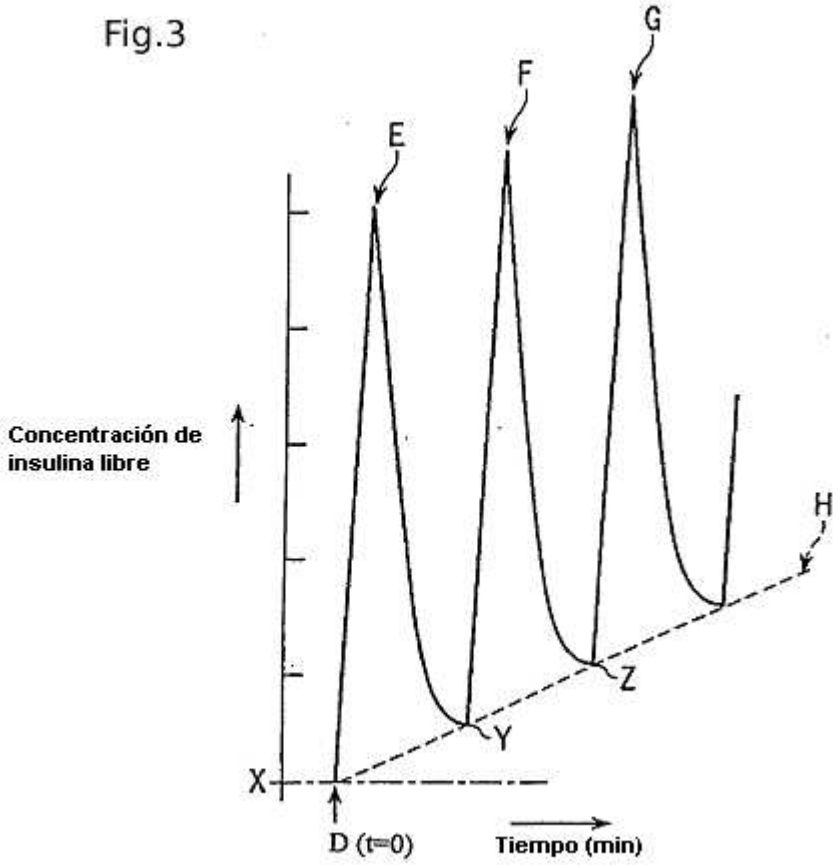
Fig.3