(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 435 966**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11194783 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2468256**

(54) Título: **Combinaciones de vildagliptina y glimepirida**

(30) Prioridad:

21.12.2010 TR 201010683
24.02.2011 TR 201101809

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2013

(73) Titular/es:

SANOVEL ILAÇ SANAYI VE TICARET ANONIM SIRKETI (100.0%)
Istinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sariyer/Istanbul, TR

(72) Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI;
KARAKÖY, BASAK ACAR;
SAYDAM, MEHTAP y
ERGENEKON, ERCAN

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 435 966 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

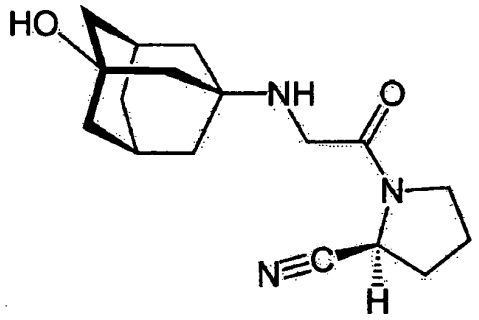
Combinaciones de vildagliptina y glimepirida

Campo de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones que comprenden vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de vildagliptina y glimepirida o una sal farmacéuticamente aceptable de glimepirida.

Antecedentes de la invención

La vildagliptina es un inhibidor de dipeptidil dipeptidasa-IV (DPP-IV) desarrollado para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (diabetes no insulinodependiente). La vildagliptina inhibe la degradación de la enzima dipeptidil dipeptidasa-IV, inhibiendo de ese modo los efectos de hormonas incretinas, péptido similar a glucagón-1 (GLP-1), y de péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP). La designación química de vildagliptina es (S)-{[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo, con la estructura química ilustrada a continuación en la fórmula 1.



Fórmula 1

La vildagliptina es soluble en agua y en disolventes polares orgánicos.

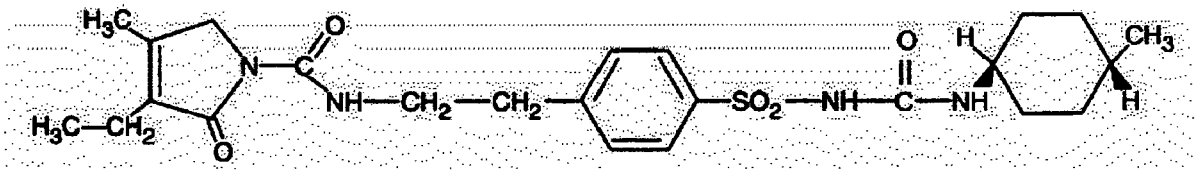
La vildagliptina se comercializa con la marca comercial Galvus® en formas de dosificación de 50 mg. Se usa contra la diabetes mellitus, pero particularmente en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Hay diversas patentes disponibles en la bibliografía de patentes con relación a vildagliptina. La solicitud de patente WO0034241 da a conocer vildagliptina o una sal de adición de ácido de la misma, así como su uso en diabetes mellitus y obesidad.

La solicitud de patente WO2006078593 reivindica una formulación de compresión directa de un compuesto inhibidor de DPP-IV, y preferiblemente de vildagliptina o una sal de adición de ácido de la misma.

La solicitud de patente WO2006135723 da a conocer una formulación, que comprende vildagliptina como principio activo, así como hidroxipropil-metilcelulosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

La glimepirida es un fármaco antidiabético oral con estructura de sulfonilurea. La glimepirida se usa como adyuvante para reducir el nivel de azúcar en sangre en pacientes con “diabetes mellitus tipo II”. Tal como hacen todas las demás sulfonilureas, potencia la secreción de insulina desde las células beta pancreáticas y proporciona un efecto similar a la insulina. La designación química de glimepirida es 1-({p-(2-(3-etil-4-metil-2-oxo-3-pirrolin-1-carboxamida)etil)fenil}sulfonil)-3-(trans-4-metilciclohexil)urea, con la estructura química ilustrada a continuación en la fórmula 2.



Fórmula 2

La glimepirida se comercializa con la marca comercial AMARYL® en formas de dosificación de 1, 2 y 4 mg. Se usa contra la diabetes mellitus, pero particularmente en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

La patente EP0031058 da a conocer la molécula de glimepirida. La composición farmacéutica de la misma está indicada para la diabetes en ese documento.

La patente EP0604853 da a conocer una formulación que se compone de glimepirida y un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la arteriosclerosis. La patente WO2004082591 reivindica una formulación que se compone de glimepirida molida y excipientes.

La patente WO2007072218 da a conocer una formulación, que se compone de glimepirida con un tamaño de partícula inferior a 3 μm y de al menos un excipiente.

Se sabe que tales fármacos usados en el mismo campo terapéutico o incluso para los mismos síntomas no siempre se juntan con la esperanza de efectos terapéuticos adicionales. Hay muchos ejemplos en el pasado, en los que combinaciones de diferentes clases usadas para tratar las mismas indicaciones no han producido formas de dosificación eficaces o seguras dando como resultado diferentes combinaciones farmacológicas. La causa de tal incompatibilidad inesperada es diversa; los desenlaces observados normalmente, sin embargo, incluyen un aumento de los efectos secundarios de diferentes combinaciones farmacológicas, interacciones farmacológicas no deseadas, y formación de nuevos efectos secundarios.

No se ha producido hasta ahora ninguna composición farmacéutica ni forma de dosificación que contenga la combinación de vildagliptina y glimepirida.

Sí que se producen problemas relacionados con la estabilidad en muchos principios activos, incluyendo vildagliptina, bajo la influencia de condiciones ambientales y físicas. La vildagliptina, sin embargo, es un principio activo que es altamente susceptible al aire y la humedad. Cuando la vildagliptina se expone al aire y la humedad, se degrada estructuralmente y desarrolla cambios de comportamiento químico. La estabilidad de los productos de vildagliptina desarrollados no es de un nivel deseado y se acorta el término de caducidad de los mismos. En segundo lugar, la vildagliptina es reactiva frente a los excipientes empleados en el desarrollo de formulaciones que contienen vildagliptina. Este hecho provoca que se produzcan impurezas en la formulación y conduce a la incorporación de componentes no deseados en la formulación.

En cuanto a vildagliptina y glimepirida, es muy importante impedir influencias ambientales y bloquear la interacción con el exterior. El impedir las influencias ambientales o del entorno a un nivel deseado, afecta directamente a la estabilidad y el término de caducidad de un producto. No sólo debe evitarse eficazmente su puesta en contacto con agua durante su fase de producción, sino también cuando está en una forma de formulación terminada.

Aunque se aplica generalmente recubrimiento de película en las formulaciones terminadas, esto no es suficiente para proporcionar protección frente a la humedad y por tanto también se usan blísteres, que contienen aluminio para evitar la humedad.

El llevar a cabo el procedimiento de recubrimiento de película a un nivel de exactitud deseado es sumamente crucial en cuanto a garantizar la estabilidad de las moléculas de vildagliptina y glimepirida. Un recubrimiento preferido debe tanto proporcionar protección frente a efectos del entorno para garantizar la estabilidad, como no conducir a los problemas que se encuentran en recubrimientos de película, tales como el arrugado de superficies, la formación de ampollas y burbujas, eflorescencia, pelado, etc. La compatibilidad de un material de recubrimiento seleccionado con el principio activo y los excipientes usados en una formulación también se asocia directamente con la estabilidad de los mismos.

Las terapias contra la diabetes convencionales comprenden normalmente administrar uno o más fármaco(s) diferente(s) como una composición farmacéutica. Sin embargo, no todas las combinaciones de fármacos contra la diabetes son tan convenientes como cuando se usan individualmente, con respecto a la seguridad y eficacia. Como resultado, es necesaria una novedad en la técnica de las formulaciones, que pueda usarse por los pacientes con diabetes.

Objeto y breve descripción de la invención

La presente invención proporciona una formulación de combinación de vildagliptina y glimepirida, que elimina todos los problemas mencionados anteriormente y que aporta ventajas adicionales con respecto a la técnica anterior relevante.

Por consiguiente, el objeto principal de la presente invención es obtener una formulación de combinación estable para su uso en la enfermedad de la diabetes.

Otro objeto de la presente invención es obtener una combinación de vildagliptina y glimepirida que tenga niveles de

compatibilidad deseados.

Un objeto adicional de la presente invención es desarrollar un recubrimiento, que garantice la estabilidad de las formulaciones que comprenden vildagliptina y glimepirida y que no afecte a la solubilidad y las velocidades de disolución de las mismas.

Aún otro objeto de la presente invención es obtener una combinación de vildagliptina y glimepirida que tenga niveles de biodisponibilidad deseados.

Todavía otro objeto de la presente invención es obtener una combinación de vildagliptina y glimepirida que tenga niveles deseados de velocidad de disolución y solubilidad.

Se realizan formulaciones de combinación farmacéuticas para lograr todos los objetos, a los que se hizo referencia anteriormente y surgen de la siguiente descripción detallada.

En una realización preferida según la presente invención, se realiza dicha novedad con vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de vildagliptina, glimepirida o una sal farmacéuticamente aceptable de glimepirida, y al menos una capa de recubrimiento.

En una realización preferida de la presente invención, dicha capa de recubrimiento es una capa de recubrimiento sellada.

En una realización preferida según la presente invención, el material de dicha capa de recubrimiento sellada comprende al menos uno o una mezcla de proporciones apropiadas de poli(alcohol vinílico) e hidroxipropil-metilcelulosa.

En una realización preferida según la presente invención, dicho recubrimiento comprende además al menos una o una mezcla de proporciones apropiadas de goma xantana y goma guar.

En una realización preferida según la presente invención, el peso de dicha capa de recubrimiento con respecto al peso total de la formulación es del 0,01 al 20% en peso, preferiblemente del 0,1 al 10% en peso, y más preferiblemente del 1 al 5% en peso.

En una realización preferida según la presente invención, dicha combinación comprende además al menos uno o más de un excipiente.

En otra realización preferida según la presente invención, dichos excipientes comprenden al menos uno o una mezcla de agentes de dilución, aglutinantes, disgregantes, agentes tensioactivos, deslizantes y lubricantes.

En otra realización preferida según la presente invención, dichos diluyentes incluyen al menos uno o una mezcla de lactosa, celulosa microcristalina, almidón, manitol, fosfato de calcio anhidro, fosfato de calcio dihidratado, fosfato de calcio trihidratado, fosfato de calcio dibásico, carbonato de calcio, sulfato de calcio, carboximetil-celulosa cálcica, celulosa en polvo, acetato de celulosa, almidón pregelatinizado, lactosa monohidratada, almidón de maíz, siendo el diluyente preferido celulosa microcristalina o lactosa.

En otra realización preferida según la presente invención, dichos aglutinantes incluyen al menos uno o una mezcla de polimetacrilato, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil-celulosa (HPC), carboximetil-celulosa (CMC), metil-celulosa (MC), hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa sódica (Na-CMC), carboximetil-celulosa cálcica, etil-celulosa y otros derivados de celulosa, poli(óxido de etileno), gelatina, almidón, goma xantana, goma guar, alginato, carragenanos, pectina, carbómero, acetato-ftalato celulosa, hidroxipropil-almidón, hidroxietil-metilcelulosa, poloxámero, polietilenglicol (PEG), siendo el aglutinante preferido polivinilpirrolidona.

En otra realización preferida según la presente invención, dichos disgregantes incluyen al menos uno o una mezcla de croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, almidón, ácido algínico, siendo el disgregador preferido croscarmelosa sódica.

En otra realización preferida según la presente invención, dichos agentes tensioactivos incluyen al menos uno o una mezcla de laurilsulfato de sodio, ésteres de polioxietilenglicol, sulfatos que comprenden agentes tensioactivos y derivados de poloxámero (derivados de sulfato y poloxámero que comprenden agentes tensioactivos).

En otra realización preferida según la presente invención, dichos deslizantes incluyen al menos uno o una mezcla de dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio, celulosa en polvo, fosfato de calcio tribásico, sílice coloidal hidrófoba, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio, siendo el deslizante preferido dióxido de silicio coloidal.

En otra realización preferida según la presente invención, dichos lubricantes incluyen al menos uno o una mezcla de estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, fumarato sódico de estearilo, talco, polietilenglicol, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, talco, estearato de zinc, ácido esteárico, siendo el lubricante preferido estearato de magnesio.

En una realización adicional preferida según la presente invención, dicha formulación comprende polímero celulósico en el núcleo, y goma xantana o goma guar en la capa de recubrimiento. En una realización adicional preferida según la presente invención, dicho polímero celulósico en dicha formulación es preferiblemente hidroxipropil-metilcelulosa.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar dicha formulación de combinación farmacéutica, comprendiendo este método las etapas de

a. añadir diluyente a vildagliptina y glimepirida, agitar la mezcla resultante,

b. añadir polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada a la mezcla resultante y mezclar esta última,

c. producir una granulación en húmedo,

d. secar los gránulos,

e. tamizar los gránulos secados,

f. mezclar los gránulos con estearato de magnesio y dióxido de silicio,

g. comprimir los gránulos para dar comprimidos, y

h. recubrir con película los comprimidos con un agente soluble en agua.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona otro método para preparar dicha formulación de combinación farmacéutica, comprendiendo este método las etapas de

a. añadir lactosa, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a vildagliptina y glimepirida, y agitar la mezcla resultante,

b. comprimir los gránulos para dar comprimidos, y

c. recubrir con película los comprimidos con un agente soluble en agua.

Descripción detallada de la invención

Ejemplo 1: Comprimido recubierto con película

Granulación en húmedo

Componentes	**peso en % (p/p)**
núcleo del comprimido	
vildagliptina	3,5 - 90
glimepirida	0,07 - 14,5
polivinilpirrolidona	0,25 - 10
almidón	10 - 85
polivinilpirrolidona reticulada	0,2 - 20
dióxido de silicio coloidal	0,1 - 5
estearato de magnesio	0,1 - 5
película de comprimido	
Hidroxipropil-metilcelulosa o poli(alcohol vinílico), o una mezcla de los mismos, o goma xantana y goma guar	0,1 - 5

En la forma de comprimido según la presente invención, se añade almidón a vildagliptina y glimepirida, y se agita la mezcla resultante. Se añaden polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada a y se mezclan junto con la mezcla resultante, formándose de ese modo una granulación en húmedo. Se secan los gránulos formados, se tamizan; después de eso se añaden dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a la misma y se mezclan juntos. Se comprimen los gránulos formados para dar comprimidos. En la etapa final, se someten los comprimidos a recubrimiento con película.

Ejemplo 2: Comprimido recubierto con película

Componentes	peso en % (p/p)	peso en % (p/p)
núcleo del comprimido		
vildagliptina	29,4	3,5 - 90
glimepirida	4,7	0,07 - 14,5
lactosa monohidratada	47,5	10 - 85
celulosa microcristalina	12	2 - 90
glicolato sódico de almidón	3	0,2 - 20
croscarmelosa sódica	1	0,2 - 20
Povidona K-25	1,4	0,25 - 10
estearato de magnesio	1	0,1 - 5
película de comprimido		
Hidroxipropil-metilcelulosa o poli(alcohol vinílico), o una mezcla de los mismos, o goma xantana y goma guar	0,1 - 5	0,1 – 5

En la forma de comprimido preparada mediante granulación en húmedo según la presente invención, se mezclan juntos vildagliptina, glimepirida, lactosa monohidratada, glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina. Entonces, se pulveriza Povidona K-25 disuelta en agua/alcohol a esta mezcla en una granuladora de lecho fluidizado. Se secan los gránulos recubiertos y se tamizan, se añade croscarmelosa sódica, se mezcla la mezcla resultante, se añade estearato de magnesio y se mezcla. En la etapa final, se comprime la mezcla para dar comprimidos y se recubren con película.

Compresión directa

Componentes	peso en % (p/p)
núcleo del comprimido	
vildagliptina	3,5 - 90
glimepirida	0,07 - 14,5
lactosa (secada por pulverización)	10 - 85
polivinilpirrolidona reticulada	0,2 - 20
dióxido de silicio coloidal	0,1 - 5
estearato de magnesio	0,1 - 5
película de comprimido	
Hidroxipropil-metilcelulosa o poli(alcohol vinílico), o una mezcla de los mismos, o goma xantana y goma guar	0,1 – 5

En la forma de comprimido de compresión directa según la presente invención, se añaden lactosa, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a vildagliptina y glimepirida, se agita la mezcla resultante y se comprime para dar comprimidos. En la etapa final, se someten los comprimidos a recubrimiento con película.

Con la presente invención, se obtienen formulaciones de combinación de glimepirida y vildagliptina, que tienen estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución sorprendentemente buenas. Los materiales preferidos de la capa de recubrimiento son solubles en agua y se disuelven rápidamente tras tragarse. El recubrimiento de sellado proporciona una barrera frente a la humedad y dureza a la superficie del comprimido con el fin de minimizar los efectos de la humedad y el desgaste. Se usa preferiblemente clorhidrato de glimepirida en la formulación según la presente invención.

El tratamiento de la enfermedad de la diabetes se proporciona con las formulaciones de combinación desarrolladas. El alcance de protección de la presente invención se expone en las reivindicaciones adjuntas y no puede restringirse a las divulgaciones ilustrativas facilitadas anteriormente, en la descripción detallada. Cualquier realización alternativa que vaya a producirse por los expertos en la técnica según los principios básicos, que están bajo el alcance de protección tal como se expone en las reivindicaciones, será una infracción de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Formulación de combinación farmacéutica, que comprende vildagliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de vildagliptina, glimepirida o una sal farmacéuticamente aceptable de glimepirida, y al menos una capa de recubrimiento.

2. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha capa de recubrimiento es un recubrimiento sellado que comprende al menos uno o una mezcla de poli(alcohol vinílico) e hidroxipropil-metilcelulosa.

3. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos una o una mezcla de goma xantana y goma guar en el recubrimiento.

4. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el peso de dicha capa de recubrimiento con respecto al peso total de la formulación es del 0,01 al 20% en peso, preferiblemente del 0,1 al 10% en peso, y más preferiblemente del 1 al 5% en peso.

5. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos uno o más de un excipiente.

6. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho excipiente es al menos uno o una mezcla de agentes de dilución, aglutinantes, disgregantes, agentes tensioactivos, deslizantes y lubricantes.

7. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichos diluyentes incluyen al menos uno o una mezcla de lactosa, celulosa microcristalina, almidón, manitol, fosfato de calcio anhidro, fosfato de calcio dihidratado, fosfato de calcio trihidratado, fosfato de calcio dibásico, carbonato de calcio, sulfato de calcio, carboximetil-celulosa cálcica, celulosa en polvo, acetato de celulosa, almidón pregelatinizado, lactosa monohidratada, almidón de maíz, siendo el diluyente preferido celulosa microcristalina o lactosa.

8. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichos aglutinantes incluyen al menos uno o una mezcla de polimetacrilato, behenato de glicerilo, polivinilpirrolidona (povidona), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil-celulosa (HPC), carboximetil-celulosa (CMC), metil-celulosa (MC), hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa sódica (Na-CMC), carboximetil-celulosa cálcica, etil-celulosa y otros derivados de celulosa, poli(óxido de etileno), gelatina, almidón, goma xantana, goma guar, alginato, carragenanos, pectina, carbómero, acetato-ftalato de celulosa, hidroxipropil-almidón, hidroxietil-metilcelulosa, poloxámero, polietilenglicol (PEG), siendo el aglutinante preferido polivinilpirrolidona.

9. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichos disgregantes incluyen al menos uno o una mezcla de croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, almidón, ácido algínico, siendo el disgregante preferido croscarmelosa sódica.

10. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichos agentes tensioactivos incluyen al menos uno o una mezcla de laurilsulfato de sodio, ésteres de polioxietilenglicol, sulfatos que comprenden agentes tensioactivos y derivados de poloxámero (derivados de sulfato y poloxámero que comprenden agentes tensioactivos).

11. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichos deslizantes incluyen al menos uno o una mezcla de dióxido de silicio coloidal, talco, silicato de aluminio, celulosa en polvo, fosfato de calcio tribásico, sílice coloidal hidrófoba, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio, siendo el deslizante preferido dióxido de silicio coloidal.

12. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dichos lubricantes incluyen al menos uno o una mezcla de estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, fumarato sódico de estearilo, talco, polietilenglicol, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, talco, estearato de zinc, ácido esteárico, siendo el lubricante preferido estearato de magnesio.

13. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además polímero celulósico en el núcleo y goma xantana o goma guar en la capa de recubrimiento.

14. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que

dicho polímero celulósico es preferiblemente hidroxipropil-metilcelulosa.

15. Método para preparar una formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de

a. añadir diluyente a vildagliptina y glimepirida, mezclar la mezcla resultante,

b. añadir polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada a la mezcla resultante y mezclar esta última,

c. producir una granulación en húmedo,

d. secar los gránulos,

e. tamizar los gránulos secados,

f. mezclar los gránulos con estearato de magnesio y dióxido de silicio,

g. comprimir los gránulos para dar comprimidos, y

h. recubrir con película los comprimidos con un agente soluble en agua.

16. Método para preparar una formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas de

a. añadir lactosa, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio a vildagliptina y glimepirida, y agitar la mezcla resultante,

b. comprimir los gránulos para dar comprimidos, y

c. recubrir con película los comprimidos con un agente soluble en agua.

17. Formulación de combinación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para prevenir o tratar la diabetes mellitus en mamíferos y particularmente en seres humanos.