

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 340**

51 Int. Cl.:

A61K 35/12 (2006.01)

A61K 31/7008 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2011 E 14182072 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2842563**

54 Título: **Una composición que comprende membrana de cáscara de huevo en polvo para su uso en el tratamiento de mamíferos prediabéticos**

30 Prioridad:

12.04.2010 US 323303 P

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

10.08.2016

73 Titular/es:

**ESM HOLDINGS, LLC (100.0%)
2213 Missouri Avenue
Carthage, MO 64836, US**

72 Inventor/es:

RUFF, KEVIN

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 579 340 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

Una composición que comprende membrana de cáscara de huevo en polvo para su uso en el tratamiento de mamíferos prediabéticos

Antecedentes

- 5 La diabetes es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los Estados Unidos, y es una causa principal de muerte. Las personas con diabetes están en riesgo de complicaciones mayores, incluyendo cetoacidosis diabética, enfermedad renal en etapa terminal, retinopatía diabética y amputación. También hay una serie de condiciones menos directamente relacionadas, como la hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad vascular periférica e infecciones, por lo que las personas con diabetes tienen un riesgo sustancialmente aumentado. En consecuencia, se necesitan nuevos métodos para el tratamiento de la diabetes y las enfermedades o afecciones asociadas metabolismo anormal de la glucosa.

Resumen de la invención

- 15 La invención se relaciona con una composición que comprende membrana de cáscara de huevo en polvo para uso en el método para tratar prediabetes en un mamífero prediabético, dicho método incluye la administración oral al mamífero de una cantidad efectiva de la composición. La presente invención está definida por las reivindicaciones.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con metabolismo anormal de la glucosa en un mamífero que lo necesita. El método incluye la administración oral al mamífero de una cantidad efectiva de una composición. La composición incluye un material de origen natural derivado de la membrana de cáscara de huevo o de cáscaras de huevo de aves de corral.

- 20 Una enfermedad o afección asociada con metabolismo anormal de la glucosa se refiere a la enfermedad o afección en donde el mamífero tiene metabolismo anormal de la glucosa, comparado con el mamífero normal respectivo que tiene el mismo género, peso, altura, y/o edad como el mamífero tratado. Típicamente, el metabolismo anormal de la glucosa se caracteriza por uno o una combinación de los siguientes factores: obesidad abdominal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión, concentración de azúcar en la sangre por encima de lo normal (glucosa en suero), y punto de porcentaje de hemoglobina A1c por encima de lo normal.

Los ejemplos de una enfermedad o afección asociada con el metabolismo anormal de la glucosa incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, falta de respuesta a la glucosa, diabetes mellitus, y/o una combinación de éstos.

- 30 Resistencia a la insulina se refiere al fallo del cuerpo para responder normalmente a la insulina. Se considera que los niveles de insulina en ayuno son de $< 10 \mu\text{U/mL}$, aunque hay una gran variabilidad en la población. En sujetos que sufren de resistencia a la insulina, los niveles altos de glucemia estimulan la producción de insulina. Cuando el sujeto es incapaz de procesar el exceso de insulina, los niveles de insulina se elevan. Eventualmente, el sujeto tiene altos niveles sanguíneos de azúcar (hiperglicemia) y altos niveles de insulina (hiperinsulinemia). Bajo estas condiciones, la insulina pierde su capacidad de controlar el metabolismo de las grasas, y grasas excesivas entran al torrente sanguíneo (hiperlipidemia). La hiperlipidemia contribuye a la hipertensión arterial, enfermedad cardíaca y apoplejía. Otros desórdenes de la resistencia a la insulina incluyen, pero no se limitan a la dislipidemia (incluye la dislipidemia diabética) y la diabetes Tipo 2 en toda regla, diabetes juvenil y diabetes gestacional.

- 40 Las formas comunes de resistencia a la insulina incluyen, por ejemplo, resistencia a la insulina del músculo esquelético, resistencia hepática a la insulina y resistencia del tejido adiposo a la insulina. El síndrome metabólico es un diagnóstico clínico considerado como una forma de resistencia a la insulina, y generalmente se define por tener 3 o más de las siguientes condiciones: 1) medida de la cintura de 40 pulgadas o más para el hombre y 35 pulgadas o más para la mujer 2) niveles de triglicéridos de 150 miligramos por decilitro (mg/dL) o por encima, o toma de medicamentos para los triglicéridos elevados, 3) niveles de colesterol HDL por debajo de 40 mg/dL para el hombre y por debajo de 50 mg/dL para la mujer, o tomando medicación para bajos niveles de HDL, 4) niveles de presión sanguínea de 130/85 o por encima, o tomando medicación para niveles elevados de presión sanguínea o 5) niveles sanguíneos de glucemia en ayuno de 100 mg/dL o por encima, o toma de medicación para niveles elevados de glucemia.

El grado de resistencia a la insulina suele variar entre los sujetos. La resistencia a la insulina por lo general precede al desarrollo de la diabetes de inicio en adulto La resistencia a la insulina es a menudo precursora de la diabetes Tipo 2. Sin embargo, se puede encontrar resistencia moderada o severa a la insulina en individuos que nunca desarrollarán diabetes. Los factores genéticos contribuyen a esta variación normal de la resistencia a la insulina.

- 50 La intolerancia a la glucosa se refiere a la insuficiencia en la respuesta de secreción de insulina en un mamífero debido a una carga de glucosa y/o a una reducción en la acción de la insulina en los músculos esqueléticos o en los tejidos adiposos. En correspondencia, el mamífero es incapaz de utilizar la glucosa en la circulación sanguínea. En algunos casos la intolerancia a la glucosa es la causa de la resistencia a la insulina. Un sujeto intolerante a la glucosa puede

tener una concentración de glucosa sérica mayor que aproximadamente 100 mg/dL, mayor que aproximadamente 110 mg/dL, o mayor que aproximadamente 120 mg/dL, en comparación con la concentración de glucosa sérica control.

5 La intolerancia a la glucosa es una condición que puede preceder al inicio de la diabetes y puede estar asociada con varias enfermedades metabólicas o condiciones, tales como obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia, etc. La intolerancia continua a la glucosa puede inducir el inicio de la diabetes y además puede incrementar el progreso de la diabetes. Por lo tanto, el tratamiento de la intolerancia a la glucosa se considera que es efectivo para reducir la incidencia o progreso de la diabetes.

10 La no respuesta a la glucosa se refiere a la incapacidad de las células, de los islotes o de los mamíferos para responder al tratamiento con glucosa o a la administración de glucosa, así como una respuesta disminuida a la glucosa (por ejemplo, por células que no producen niveles suficientes de insulina en respuesta a la glucosa, o que requieren de niveles de glucosa significativamente mayores para responder a niveles normales).

15 La diabetes o diabetes mellitus es una enfermedad que ocurre cuando el organismo no puede usar la glucosa de la sangre para la energía, ya sea porque el páncreas no es capaz de hacer suficiente insulina o la insulina que está disponible no es efectiva. Hay dos tipos principales de diabetes mellitus: la dependiente de insulina (tipo 1) y la no dependiente de insulina (tipo 2), o la diabetes de inicio en adultos. Un tercer tipo de diabetes es la diabetes gestacional que se desarrolla sólo en las mujeres embarazadas.

Método para reducir la incidencia o progresión de la diabetes mellitus dependiente de insulina

20 En otro aspecto, la descripción se refiere a un método para reducir la incidencia o progresión de la diabetes mellitus dependiente de insulina en un mamífero necesitado de esta hormona. El método incluye la administración por vía oral al mamífero de una cantidad efectiva de una composición. La composición incluye un material de origen natural derivado de la membrana de cáscara de huevo o cáscaras de huevo de aves de corral.

25 La reducción de la incidencia o progresión de la enfermedad o afección se refiere a la mitigación de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad o condición, enfermedad o condición estable (es decir, no empeoramiento), retardo o enlentecimiento en la progresión de la enfermedad, mejoría o paliación del estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. Por ejemplo, mamíferos con metabolismo anormal de la glucosa por lo general tienen un riesgo significativo de desarrollar diabetes. La presente divulgación se refiere a reducir la incidencia o progresión de la enfermedad o afección, por ejemplo, mediante la prevención de una transición del metabolismo anormal de la glucosa a la diabetes dependiente de insulina en un mamífero.

30 En la diabetes dependiente de insulina (DMID; diabetes tipo I), el páncreas produce poca o ninguna insulina por destrucción de las células beta productoras de insulina. La DMID puede ocurrir a cualquier edad. El tratamiento actual incluye por lo general inyecciones diarias de insulina o el uso de una bomba de insulina, una dieta planificada y el ejercicio regular y el autocontrol diario de la glucosa en sangre. Si el nivel de insulina es demasiado bajo por un largo período de tiempo, el cuerpo comienza a romper sus almacenes de grasa para obtener energía. El desglose de las reservas de grasa hace que el cuerpo libere ácidos grasos, que luego se convierten en cuerpos cetónicos o cetoácidos que son tóxicos en niveles altos. El resultado se llama cetoacidosis, una condición grave que puede poner a una persona en estado de coma si no se trata rápidamente.

Mamífero

40 El presente método de la presente descripción que comprende la invención es adecuado tanto para uso médico como para uso veterinario. Los sujetos adecuados incluyen, pero no se limitan, a mamíferos y sujetos aviares; preferentemente, mamíferos; más preferentemente seres humanos, monos, cerdos, vacas, perros, caballos, gatos, ovejas, ratones, ratas, cobayas, conejos y cabras, y de mayor preferencia seres humanos. El mamífero puede ser hombre o mujer, de cualquier edad.

45 Un mamífero necesitado de los métodos de la invención incluye a aquellos que ya sufren de la enfermedad o afección, así como aquellos propensos a desarrollar la enfermedad o afección, y aquellos en los que la condición o trastorno está por prevenir.

En un caso, el mamífero es dependiente de insulina. Un mamífero dependiente de insulina es aquel al que se le prescribe inyecciones de insulina o el uso de una bomba de insulina, y/o tratamientos equivalentes

50 El mamífero es prediabético. Un mamífero que es prediabético tiene un estado metabólico de la glucosa que es intermedio entre la homeostasis y metabolismo normales de la glucosa y el metabolismo y estado metabólico observado en un mamífero respectivo que tiene diabetes. Por ejemplo, un mamífero prediabético tiene por lo general una concentración de glucosa sanguínea en ayunas de al menos 100 mg/dL y máximo de 125 mg/dL por lo general indica prediabetes. Como otro ejemplo, un mamífero prediabético tiene por lo general un nivel de hemoglobina A1c desde aproximadamente 6.5% hasta aproximadamente 7.0% de la hemoglobina total.

5 En un ejemplo más, el mamífero es diabético, que sufre de diabetes como se describió anteriormente. Un mamífero diabético suele tener un estado metabólico de la glucosa anormal. Por ejemplo, un mamífero diabético tiene por lo general una concentración de glucosa sanguínea en ayunas de al menos aproximadamente 125 mg/dL o mayor. Como otro ejemplo, un mamífero diabético tiene por lo general un nivel de hemoglobina A1c de al menos aproximadamente 7.0% de la hemoglobina total o mayor.

Administración

10 Los métodos de la invención incluyen la administración oral de una cantidad eficaz de la composición a un mamífero necesitado de esta. Para la administración oral, la composición puede estar en forma de cualquier vehículo de dosificación unitaria, tal como una cápsula o tableta, o en forma de polvo, líquido, o contenida en cualquier alimento conveniente. La composición además puede incluir ingredientes activos farmacéuticamente o nutracéuticamente, masillas, aglutinantes, lubricantes, agentes de flujo, colorantes, u otros agentes de procesamiento.

15 En un caso, la cantidad eficaz de la composición administrada de acuerdo con el método de la invención es cualquier cantidad eficaz para tratar una enfermedad o condición asociada con metabolismo anormal de la glucosa. En otro caso la cantidad eficaz de la composición administrada de acuerdo con el método de la descripción es cualquier cantidad eficaz para reducir la incidencia o progresión de la diabetes mellitus dependiente de insulina

La cantidad administrada de la composición variará de acuerdo con numerosos factores que son bien conocidos en la técnica, tales como la enfermedad o afección a tratar o reducir, la vía de administración, el mamífero particular a tratar, el estado de la enfermedad o afección en el sujeto, etc. La cantidad apropiada de la composición puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica.

20 Por ejemplo, la cantidad eficaz de la composición puede ser cualquier cantidad suficiente para lograr una disminución de un punto porcentual de la hemoglobina 1Ac. En un caso, la cantidad eficaz es eficaz para alcanzar al menos un decremento de un punto porcentual de 0.2, un punto porcentual de 1, un punto porcentual de 2, o un punto porcentual de 3 de la hemoglobina A1c en el sujeto. Los métodos para determinar la disminución del punto porcentual de la hemoglobina A1c en un mamífero se conocen en la técnica.

25 En mamíferos sanos, no diabéticos, el nivel de hemoglobina A1c es por lo general menor que aproximadamente 6.5%, preferentemente menos de aproximadamente 6.0%, y con mayor preferencia menos de aproximadamente 5.5% de la hemoglobina total. Las complicaciones de las enfermedades o condiciones asociadas con metabolismo anormal de la glucosa pueden reducirse, retrasarse, o tratarse si el porcentaje de la hemoglobina A1c total se mantiene por debajo de 6.5%. En consecuencia, en un caso de la descripción, la cantidad eficaz es eficaz para alcanzar un nivel total de hemoglobina A1c menor que aproximadamente 6.5%, de preferencia menor que aproximadamente 6.0%, y con mayor preferencia menor que aproximadamente 5.5% de la hemoglobina total. En consecuencia, en otro caso, la cantidad eficaz es eficaz para alcanzar la independencia de la insulina en un mamífero insulino-dependiente. Ver, por ejemplo, Ejemplo 2.

30 Un mamífero que necesita un método de la descripción que comprende la invención puede tener un nivel de hemoglobina A1c que es mayor que aproximadamente 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5% de la hemoglobina total o mayor. Un nivel de hemoglobina A1c que es aproximadamente 6.5% a aproximadamente 7.0 % de la hemoglobina total indica por lo general prediabetes. Un nivel de hemoglobina A1c que es mayor que aproximadamente 7.0% indica por lo general diabetes. En consecuencia, las composiciones pueden administrarse a un mamífero con un nivel de hemoglobina A1c igual o mayor que aproximadamente 6.5% de la hemoglobina total.

40 Como otro ejemplo, la cantidad eficaz de la composición puede ser cualquier cantidad que sea suficiente para alcanzar una disminución de la concentración de glucosa sanguínea en ayunas en el mamífero. La glucosa sanguínea del mamífero puede medirse después del ayuno por 8 a 12 horas. En una modalidad, la cantidad eficaz es eficaz para disminuir una concentración de glucosa sanguínea en ayunas en el mamífero en al menos 5 mg/dL, al menos 10 mg/dL, al menos 20 mg/dL. Los métodos para determinar una disminución de la concentración de glucosa sanguínea en ayunas en un mamífero se conocen en la técnica.

45 En un caso de la descripción, la cantidad eficaz es eficaz para alcanzar una concentración de glucosa sanguínea normal en ayunas en el mamífero. Un mamífero con glucosa sanguínea normal en ayunas tiene por lo general una concentración de glucosa sanguínea en ayunas que es al menos 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, o 110 mg/dL. Un mamífero con glucosa sanguínea normal en ayunas tiene por lo general una concentración de glucosa sanguínea en ayunas que es menor que 120, 119, 118, 117, 116, 115, 114, 113, 112, 111, 110 mg/dL. Cualquier valor mínimo puede combinarse con un valor máximo a fin de describir el intervalo de la concentración normal de glucosa sanguínea en ayunas de un mamífero.

50 Como se conoce en la técnica, un mamífero que tiene concentración normal de glucosa sanguínea en ayunas es por lo general independiente de la insulina. En consecuencia, en otro caso, la cantidad eficaz es eficaz por lograr la independencia de la insulina en un mamífero dependiente de insulina. Ver, por ejemplo, Ejemplo 2.

5 Un mamífero que necesita un método de la invención puede tener una concentración de glucosa sanguínea en ayunas que es mayor que aproximadamente 100, 105, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, o 125 mg/dL. Una concentración de glucosa sanguínea en ayunas de al menos 100 mg/dL y como máximo 125 mg/dL indica por lo general prediabetes. Una concentración de glucosa sanguínea en ayunas mayor que 125 mg/dL indica diabetes. En consecuencia, Las composiciones de la presente invención se pueden administrar a un mamífero con concentraciones de glucosa sanguínea en ayuna entre 110 mg/dL y 125 mg/dL. Por ejemplo, el mamífero necesitado puede tener una concentración de glucosa sanguínea en ayunas de 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125 mg/dL, o más.

10 En un caso, la administración de una composición de la invención disminuye las concentraciones de glucosa sanguínea en ayunas menos de 125, 124, 123, 122, 121, 120, 119, 118, 117, 116, 115, 114, 113, 112, 111, y de preferencia por debajo 110 mg/dL.

15 Los métodos de la presente descripción que comprende la invención se pueden combinar con cualquier régimen de tratamiento o prevención conocido para las enfermedades o condiciones asociadas con el metabolismo anormal de la glucosa y la diabetes mellitus. Los métodos y composiciones pueden administrarse simultáneamente, separadamente o secuencialmente con cualquiera de los regímenes de tratamiento conocidos.

20 En un caso preferido, una composición de la presente descripción que comprende la invención puede administrarse a largo plazo para los métodos de la invención. Con respecto a esto, la composición se puede administrar durante un período de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 o más días. Las composiciones pueden administrarse además por un período de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más meses. Las composiciones pueden administrarse además por un período de administración de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más años. Durante el período de administración, la composición puede administrarse una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o periódicamente, como cada dos días, etc.

25 La composición de la presente descripción que comprende la invención puede administrarse además de forma intermitente para los métodos de la invención. Por ejemplo, la composición puede administrarse durante un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5, o más semanas, seguido por un período de interrupción, seguido por un periodo de administración de 1, 2, 3, 4, 5 o más semanas.

Composición

30 La composición usada en los métodos de la descripción que comprende la invención incluye material de origen natural. Los términos, "material natural", "material de origen natural" o "material activo de origen natural" derivados de cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas se refieren a un material que contiene una cantidad significativa de al menos un ingrediente o componente de la cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas que no se altera sustancialmente a partir de cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo o una combinación de éstas, respectivamente, sin tratar o sin procesar. "Sustancialmente inalterado" se refiere a una característica del/los ingrediente/s seleccionado/s o deseado(s) o componente(s), que retiene/n sustancialmente su/sus características físicas y/o químicas y no se descompone/n digiere/n o se escinde/n significativamente. Sin embargo, otros componentes o ingredientes pueden alterarse en ciertos aislamientos o hidrolizados. Por ejemplo, los hidrolizados preparados por tratamiento enzimático pueden resultar en proteínas de origen natural al menos parcialmente digeridas.

40 Preferentemente, la mayoría de los ingredientes de origen natural que se encuentran en la cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas no se alteran sustancialmente y, con mayor preferencia, sustancialmente todos los ingredientes de origen natural son sustancialmente inalterados. Aunque las características físicas de los componentes individuales de la cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas permanezcan sustancialmente inalterados, la composición global o cantidades de los diferentes componentes pueden alterarse en dependencia de la composición deseada para un aislado, extracto o hidrolizado particular.

45 En un caso, la composición puede contener un material derivado de cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas que se procesa para ser enriquecido en fracciones solubles en agua de las respectivas cáscaras de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas, ricas en ácido hialurónico.

En otro caso, la composición puede contener un material derivado de cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas que es rico en fracciones insolubles en agua y/o es rico en ciertos colágenos.

50 El material además puede contener un componente específico seleccionado a partir del grupo consistente en una hexosamina, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, colágeno, otras proteínas, y combinaciones de éstos. En un caso, el material incluye al menos aproximadamente 10% en peso y máximo aproximadamente 80% en peso de otras proteínas de huevo o glicoproteínas derivadas de cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas, basado en el peso total del material. Además se contempla que el material derivado de la cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas puede procesarse para enriquecerse en determinado/s tipo(s) de colágeno y/o proteínas, dependiendo del uso previsto.

5 En un caso de la presente divulgación que comprende la invención, el material contiene al menos aproximadamente 0.1 % en peso, 0.25 % en peso, 0.5 % en peso, 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, o aproximadamente 4.5 % en peso de hexosamina, y el material contiene como máximo aproximadamente 10 % en peso, 9 % en peso, 8 % en peso, 7 % en peso, 6 % en peso, o aproximadamente 5 % en peso de hexosamina, basado en el peso total del material. Cualquier valor mínimo se puede combinar con un valor máximo con el fin de describir un intervalo. Preferentemente, el material incluye al menos aproximadamente 0.25 % en peso y a lo máximo aproximadamente 5 % en peso de hexosamina.

Ejemplos de hexosaminas incluyen glucosamina, N-acetilo-D-glucosamina, clorhidrato de glucosamina, sulfato de glucosamina, y combinaciones de éstos. Preferentemente, la hexosamina es glucosamina o N-acetilo-D-glucosamina.

10 En otro, el material contiene al menos aproximadamente 0.1 % en peso, 0.2 % en peso, 0.3 % en peso, 0.4 % en peso, 0.5 % en peso, 0.6 % en peso, 0.7 % en peso, 0.8 % en peso, 0.9 % en peso, o aproximadamente 1 % en peso de glicosaminoglicano, y el material contiene como máximo aproximadamente 5 % en peso, 4 % en peso, 3 % en peso, 2.5 % en peso, 2.0 % en peso, o aproximadamente 1.5 % en peso de glicosaminoglicano, basado en el peso total del material. Cualquier valor mínimo se puede combinar con un valor máximo con el fin de describir un intervalo.
15 Preferentemente, el material incluye al menos aproximadamente 0.3 % en peso y como máximo aproximadamente 3% de glicosaminoglicano.

Los ejemplos de un glicosaminoglicano incluyen sulfato de condroitina, sulfato de dermatan, sulfato de queratán, sulfato de heparan, y combinaciones de éstos.

20 Aún en otro caso, el material contiene al menos aproximadamente 0.1 % en peso, 0.2 % en peso, 0.3 % en peso, 0.4 % en peso, 0.5 % en peso, 1 % en peso, 1.5 % en peso, 2.0 % en peso, 2.5 % en peso, 3.0 % en peso, 3.5 % en peso, 4 % en peso o aproximadamente 4.5 % en peso de ácido hialurónico, y el material contiene como máximo aproximadamente 10 % en peso, 9 % en peso, 8 % en peso, 7 % en peso, 6 % en peso, o aproximadamente 5 % en peso de ácido hialurónico, basado en el peso total del material. Cualquier valor mínimo se puede combinar con un valor máximo con el fin de describir un intervalo. Preferentemente, el material incluye al menos aproximadamente 0.5 % en peso y como máximo aproximadamente 5% de ácido hialurónico. En un caso preferido, la relación de ácido hialurónico a otros materiales de origen natural en la composición está en el intervalo de aproximadamente 10:0.1 a aproximadamente 0.1:10.
25

30 En un ejemplo adicional, el material contiene al menos aproximadamente 0.01 % en peso, 0.02 % en peso, 0.03 % en peso, 0.04 % en peso, 0.05 % en peso, 0.06 % en peso, 0.07 % en peso, 0.08 % en peso, 0.09 % en peso, o aproximadamente 0.1 % en peso de ácido siálico, y el material contiene como máximo aproximadamente 3 % en peso, 2.5 % en peso, 2.0 % en peso, 1.5 % en peso, 1.0 % en peso o aproximadamente 0.5 % en peso de ácido siálico, basado en el peso total del material. Cualquier valor mínimo se puede combinar con un valor máximo con el fin de describir un intervalo. Preferentemente, el material incluye al menos aproximadamente 0.01 % en peso y como máximo aproximadamente 2 % en peso ácido siálico.

35 Aún en un ejemplo adicional, el material contiene al menos aproximadamente 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso, 4 % en peso, o 5 % en peso de colágeno, y el material contiene como máximo aproximadamente 40 % en peso, 35 % en peso, 30 % en peso, 25 % en peso, 20 % en peso, 15 % en peso, o aproximadamente 10 % en peso de colágeno, basado en el peso total del material. Cualquier valor mínimo se puede combinar con un valor máximo con el fin de describir un intervalo. Preferentemente, el material incluye al menos aproximadamente 5 % en peso y como máximo aproximadamente 20 % en peso de colágeno. El colágeno puede ser un tipo seleccionado del grupo que consiste en colágeno Tipo I, colágeno Tipo V, colágeno Tipo X, y combinaciones de éstos. En una modalidad preferida, la relación de colágeno a otros materiales de origen natural está en el intervalo de aproximadamente 10:0.1 a aproximadamente 0.1:10.
40

45 El material de origen natural puede derivarse de cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstos.

Cáscara de huevo

50 En un caso de la divulgación que comprende la invención, el método incluye la administración oral a un mamífero que la necesite de una cantidad eficaz de una composición, que incluye un material de origen natural derivado de cáscaras de huevo, preferentemente cáscaras de huevo de aves de corral. Cáscara de huevo se refiere a la parte calcárea de los huevos de la que se retira la membrana de la cáscara del huevo. Cáscaras adecuadas de huevos pueden obtenerse de pollos u otras aves y aves de corral tales como, por ejemplo, los patos, emú, avestruz, paloma, codorniz, urogallo, ganso, pavo, gallina de caza, pichón, faisán, etc.

55 En un caso, el material de origen natural derivado de cáscara de huevo es un polvo de cáscara de huevo. Por ejemplo, el material de cáscara de huevo puede pulverizarse para producir cáscara de huevo en polvo que tiene un tamaño de partícula entre 100 a 500 micras. Los métodos de pulverización son conocidos en la técnica.

En otro caso, el material de origen natural derivado de cáscara de huevo es un extracto de cáscara de huevo. En aun otro caso, el material de origen natural derivado de cáscara de huevo es un hidrolizado de cáscara de huevo. En un caso adicional, el material de origen natural derivado de cáscara de huevo es un aislado de cáscara de huevo.

5 La cáscara de huevo, cáscara de huevo procesada, e hidrolizados o aislados de cáscara de huevo contienen materiales de origen natural derivados de la cáscara de huevo. Estos materiales pueden seleccionarse del grupo que consiste en un ácido hialurónico, hexosamina, sulfato de condroitina, colágeno y combinaciones de éstos.

10 La cáscara de huevo, cáscara de huevo procesado, e hidrolizados o aislados de cáscara de huevos están preferentemente libres de cualquier componente del cuerpo del animal o restos de éste, por ejemplo, los tejidos del animal, componentes de la sangre o los fluidos corporales, que son perjudiciales o indeseables para el uso contemplado del material o composición de origen natural.

Membrana de cáscara de huevo

15 En un caso de la divulgación que comprende la invención, el método incluye la administración oral a un mamífero que la necesite de una cantidad eficaz de una composición, que incluye material de origen natural, derivado de la membrana de cáscara de huevo. La membrana de cáscara de huevo se compone de dos membranas individuales entre la albúmina de huevo y la cáscara del huevo. Las membranas están compuestas principalmente de fibras proteicas. Las fibras parecen ser una red o andamio que contiene predominantemente fibras de colágeno de tipo I que están encapsuladas en un manto continuo de proteoglicanos y otras macromoléculas. El espesor de las dos membranas oscila desde 73 hasta 114 micras en huevos de pollitas White Leghorn y Nueva Inglaterra. La membrana externa tiene un espesor comprendido entre 53.2 micras a 65.5 micras en huevos White Leghorn mientras que los rangos de la membrana interna oscilan desde 19.5 micras a 24.3 micras.

20 Las proteínas de membranas de la cáscara por lo general muestran un alto contenido de arginina, ácido glutámico, metionina, histidina, cistina, y prolina. La membrana de cáscara de huevos además contiene normalmente hidroxiprolina, hidroxilisina y desmosina. Colágeno Tipo I, Tipo V y Tipo X son además típicos en la membrana de la cáscara de huevo.

25 Se demostró además que la membrana de cáscara de huevo contiene glicosaminoglicanos ácidos, lo que incluye dermatano sulfato y la condroitina-4-sulfato. Glicoproteínas sulfatadas se aislaron de la membrana de cáscara de huevo. Las glicoproteínas de la membrana de cáscara de huevo incluyen, por ejemplo, hexosaminas, hexosas, y fucosa.

Además, el ácido hialurónico se detectó en la membrana de cáscara de huevo. Otros componentes identificados en la membrana de cáscara de huevo incluyen ovotransferrina, desmosina e isodesmosina, lisil oxidasa, y la lisozima.

30 En un caso, el material de origen natural derivado de la membrana de cáscara de huevo es una membrana de cáscara de huevo en polvo. Por ejemplo, el material de la membrana de cáscara de huevo puede deshidratarse para producir escamas de cáscara de huevo que luego se pulverizan para producir cáscara de huevo en polvo que tiene un tamaño de partícula entre 100 a 500 micras. Los métodos de pulverización son conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante el uso de un fresado estándar o el procedimiento de pulverización para el tratamiento de escamas de membrana de cáscara de huevo que contienen aproximadamente una humedad de un 10%.

En otro caso, el material de origen natural derivado de la membrana de cáscara de huevo es un extracto de membrana de cáscara de huevo. En aún otra realización, el material de origen natural derivado de la membrana de cáscara de huevo es un hidrolizado de membrana de cáscara de huevo. En un ejemplo adicional, el material de origen natural derivado de la membrana de cáscara de huevo es un aislado de membrana de cáscara de huevo.

40 La membrana de cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo procesada, e hidrolizados o aislados de membrana de cáscara de huevo contienen materiales de origen natural derivados de la membrana de cáscara de huevo. Estos materiales pueden seleccionarse del grupo que consiste en un ácido hialurónico, hexosamina, sulfato de condroitina, colágeno y combinaciones de éstos.

45 La membrana de cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo procesada, e hidrolizados y aislados de cáscara de huevo están preferentemente libres de cualquier componente del cuerpo de los animales o restos de éstos, por ejemplo, los tejidos animales, sangre o fluidos corporales, que son perjudiciales o indeseables para el uso contemplado del material de la composición de origen natural.

50 Aunque ciertos casos o ejemplos pueden describirse aquí con referencia a la membrana de cáscaras de huevo, un experto en la técnica puede determinar el uso de cáscaras de huevo de aves de corral. Por ejemplo, un experto en la técnica puede determinar varios métodos para el procesamiento de cáscaras de huevos para obtener, extraer y/o purificar el material de origen natural (es decir, ácido hialurónico, glucosamina, sulfato de condroitina, colágenos) a partir de fuentes de cáscara de huevo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de escamas y polvo de la membrana de la cáscara de huevo El siguiente ejemplo se refiere a la preparación de escamas y polvo de la membrana de la cáscara de huevo. La cáscara de huevos de gallina y la membrana adherida se obtuvieron de una instalación para romper huevos. Primeramente, la membrana de cáscara de huevo se separó de la cáscara. Las escamas de la cáscara de huevo se recogieron e inmediatamente se empaquetaron en bolsas de plástico y se colocaron en almacenamiento. La pulverización se realizó usando fresado estándar o procedimientos de pulverización para el tratamiento de membrana de cáscara de huevo que contienen escamas de aproximadamente 10% de humedad. El tamaño del polvo fue posteriormente medido por cribaje del polvo pulverizado a través de una serie de cribas calibradas para producir un intervalo de tamaño de partícula 100 a 500 micras.

Ejemplo 2: El tratamiento de una enfermedad asociada con metabolismo anormal de la glucosa en un humano diabético dependiente de insulina. Las cápsulas de membrana de cáscara de huevo en polvo que contienen aproximadamente 500 mg de membrana de cáscara de huevo en polvo se prepararon como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos 11/943,169. La cápsula se administró por vía oral a un ser humano diabético dependiente de insulina una vez antes de cada comida, todos los días. Después de aproximadamente 90 días, el paciente experimentó un mayor control de azúcar en sangre con disminución de la media de la glucemia en ayunas desde 120-130 mg/dL a 110 a 120 mg/dL. Ya que el paciente era dependiente de la insulina, la hemoglobina A1c fue bien controlada en el rango de 6.0 a 6.5%. La disminución de la glucemia en ayunas continuó con el tiempo y en consecuencia el paciente se vio obligado a reducir su consumo de insulina para evitar la hipoglucemia de ayuno. Después de aproximadamente 18 meses, el paciente ya no era dependiente de la insulina y no estaba obligado a tomar las inyecciones de insulina ni ningún medicamento para la diabetes oral, distintos de la cápsula de membrana de cáscara de huevo. El paciente ahora es capaz de controlar sus niveles de glucosa en sangre en ayunas a través de la dieta y el ejercicio y tiene niveles normales de hemoglobina A1c C, es decir, menos de aproximadamente 6.5% de la hemoglobina total.

Ejemplo 3: Reducción de la incidencia o la progresión de la diabetes mellitus dependiente de insulina en un paciente prediabético La membrana de cáscara de huevo en polvo preparada como en el Ejemplo 1 se colocó en cápsulas que contienen 500 mg de membrana de cáscara de huevo en polvo. La cápsula se administró oralmente al humano prediabético una vez antes de cada comida, todos los días. Después de aproximadamente un año, el paciente observó un nivel de glucemia en ayunas menor que aproximadamente 120 mg/dL.

Ejemplo 4: Método de identificación del compuesto candidato o de la mezcla de compuestos candidata en cáscara de huevo, membrana de cáscara de huevo, o una combinación de éstas que trata y/o reduce la incidencia o progresión de una enfermedad o condición asociada con metabolismo anormal de la glucosa. El término "compuesto candidato" se refiere a cualquier compuesto para el que existe evidencia de que trata y/o reduce la incidencia o progresión de una enfermedad o condición asociada con metabolismo anormal de la glucosa. El término "mezcla de compuestos candidata" se refiere a cualquier combinación de dos o más compuestos para los cuales existe la evidencia de que trata y/o reduce la incidencia o progresión de una enfermedad o condición asociada con metabolismo anormal de la glucosa.

Los ejemplos de compuestos incluyen moléculas biológicas y moléculas pequeñas. Dicha evidencia incluye, por ejemplo, la evidencia de que el compuesto o mezcla de compuestos tratan y/o reducen la incidencia de o progresión de una enfermedad o condición asociada con metabolismo anormal de la glucosa en un mamífero.

Una molécula biológica es cualquier molécula que contiene más de un nucleótido, sacárido, o una unidad de aminoácido, y tiene un peso molecular mayor que aproximadamente 450. Las moléculas que contienen más de una unidad de nucleótidos incluyen ácidos nucleicos, oligonucleótidos y polinucleótidos. Las moléculas que contienen más de una unidad de sacárido incluyen disacáridos, trisacáridos, oligosacáridos (más de cuatro sacáridos) y polisacáridos. Las moléculas que contienen más de una unidad de aminoácido incluyen oligopéptidos, péptidos, proteínas, y polipéptidos.

Las moléculas biológicas incluyen además derivados de cualquiera de las moléculas descritas anteriormente. Por ejemplo, los derivados de moléculas biológicas incluyen derivados lípidos y de glicosilación de moléculas que contienen más de una unidad de aminoácido, por ejemplo, lipoproteínas y glicoproteínas. Los derivados de moléculas biológicas incluyen adicionalmente derivados lípidos y glicosilados de moléculas que contienen más de una unidad de sacárido, por ejemplo lipopolisacáridos y glicopolisacáridos. Los derivados de moléculas biológicas incluyen adicionalmente proteo-derivados de moléculas que contienen más de una unidad de nucleótidos.

Las moléculas pequeñas son por lo general compuestos orgánicos, incluyendo compuestos organometálicos y orgánicos de silicio, y similares, y generalmente tienen pesos moleculares de aproximadamente 450 o menos. Las moléculas pequeñas pueden incluir además moléculas que de otro modo serían consideradas moléculas biológicas, excepto que su peso molecular no sea mayor que aproximadamente 450. Por lo tanto, las moléculas pequeñas pueden incluir monosacáridos, oligosacáridos, aminoácidos, oligopéptidos, nucleótidos, oligonucleótidos, y sus derivados, que tienen un peso molecular de aproximadamente 450 o menos.

Una molécula pequeña puede tener cualquier peso molecular. Simplemente son denominadas moléculas pequeñas, porque no califican como moléculas biológicas, y por lo general tienen pesos moleculares menores que aproximadamente 450.

El método para identificar un compuesto candidato o mezcla de compuestos candidata incluye la separación de una membrana de cáscara de huevo de un huevo blanco y cáscara de huevo usando cualquier técnica mecánica y/o química adecuada conocida en la técnica.

5 La membrana de cáscara de huevo puede someterse a un proceso de solubilización para solubilizar al menos una molécula biológica o una molécula pequeña de la membrana de cáscara de huevo. La membrana de cáscara de huevo además puede someterse a hidrólisis por medios adecuados conocidos en la técnica.

10 Los componentes solubilizados o hidrolizados resultantes pueden ser métodos adicionales para además aislar y/o concentrar los componentes. Por ejemplo, una vez que el material proteico o los compuestos se solubilizan o hidrolizan, un experto en la técnica puede usar los métodos de la bioquímica estándares para aislar una proteína o compuesto de interés. Ejemplos de tales métodos incluyen todos los tipos de cromatografía (por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) y cromatografía en columna), destilación fraccionada, y técnicas de extracción que usan diversos disolventes. Los ejemplos de solventes útiles incluyen agua, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, butanol, y propanol), sulfóxido de dimetilo, dimetil formamida, tetrahidrofurano, hexano, acetato de etilo, y cloroformo, y/o cualquier mezclas de éstos.

15 El método para identificar un compuesto candidato o mezcla de compuestos candidata incluye además poner en contacto el compuesto o mezcla de compuestos con una célula del tracto gastrointestinal. La célula gastrointestinal puede ser cualquier tipo de célula que se encuentra en el tracto gastrointestinal, incluyendo, por ejemplo, células epiteliales, células endoteliales, células musculares lisas, células endocrinas, células secretoras, células de la mucosa y células de absorción del epitelio intestinal. Las células del tracto gastrointestinal incluyen, por ejemplo, una célula de amígdalas, célula de esófago, célula de estómago, célula pancreática, célula beta pancreática, célula del colon, célula intestinal (por ejemplo, célula intestinal pequeña y célula intestinal grande), así como una célula del íleon distal. La puesta en contacto se puede realizar a través de métodos *in vitro* o *vivo*.

20

25 Los métodos *in vitro* incluyen por lo general mezclar el compuesto o mezcla de compuestos con células adecuadas en un medio de cultivo. El orden de la adición del compuesto o mezcla de compuestos y las células al medio de cultivo no es crítico. Las células del tracto gastrointestinal pueden ser independientes de otras células, o pueden estar asociadas con otras células.

30 Los métodos *in vivo* implican por lo general la administración del compuesto o mezcla de compuestos, tales como los descritos anteriormente, a la célula gastrointestinal de un mamífero, preferentemente un mamífero humano o de laboratorio. Los compuestos o mezcla de compuestos útiles en los métodos de la presente descripción que comprende la invención se administran a un mamífero en una cantidad que, por ejemplo, disminuye los niveles de hemoglobina A1c o disminuye la concentración de glucosa sanguínea en ayunas. La cantidad administrada puede variar en un amplio intervalo, y puede determinarse durante las pruebas de preensayo por métodos conocidos por un experto normal en la técnica.

35 El compuesto o mezcla de compuestos útiles en los métodos de la presente descripción que comprende la invención se pueden administrar a un mamífero por cualquiera de una serie de métodos bien conocidos para la administración de compuestos o mezcla de compuestos. Por ejemplo, el compuesto o mezcla de compuestos pueden administrarse por vía oral (incluso a animales de laboratorio por alimentación forzada), sublingual, parenteral, enteral, rectal, por supositorio, bucal, intravenosa, intranasal, intramuscular, subcutánea, y/o por vía transdérmica. Otras vías de administración incluyen la intubación, que se refiere a la colocación de un tubo de alimentación nasogástrica o un tubo de alimentación gástrica en el cuerpo de un animal de laboratorio.

40

45 Después que el compuesto o mezcla de compuestos ha tenido tiempo, por ejemplo, para disminuir los niveles de hemoglobina A1c o disminuir la concentración de glucosa sanguínea en ayunas, el método incluye además la obtención de una muestra biológica del mamífero, y determinar el candidato compuesto o una mezcla de compuestos candidata que trata y/o reduce la incidencia de o progresión de una enfermedad o condición asociada con metabolismo anormal de la glucosa en un mamífero.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende membrana de cáscara de huevo en polvo para su uso en un método para tratar prediabetes en un mamífero prediabético, comprendiendo dicho método administrar oralmente una cantidad efectiva de dicha composición.
- 5 2. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición está en la forma de una cápsula.