

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 094**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2012 PCT/US2012/000557**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13077893**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2012 E 12850971 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2782588**

54 Título: **Métodos y composiciones para el tratamiento de la diabetes y los síntomas relacionados**

30 Prioridad:

21.11.2011 US 201161629633 P

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

05.10.2020

73 Titular/es:

**EMMAUS MEDICAL, INC. (100.0%)
20725 South Western Avenue, No. 136
Torrance, CA 90501, US**

72 Inventor/es:

NIIHARA, YUTAKA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 785 094 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

Métodos y composiciones para el tratamiento de la diabetes y los síntomas relacionados

5 Campo de la Invención

La presente invención está dirigida a métodos y composiciones para el tratamiento de la diabetes y los síntomas relacionados. Se dirige más específicamente a composiciones que incluyen L-glutamina, sus sales o sus derivados, y los usos de tales composiciones en el tratamiento de la diabetes y los síntomas relacionados.

10

Antecedentes de la Invención

La diabetes mellitus, también conocida como diabetes, es un grupo de enfermedades metabólicas en las que una persona tiene niveles altos de azúcar en la sangre. Una persona con diabetes o bien no produce suficiente insulina para regular los niveles de azúcar en la sangre, o las células de la persona no responden adecuadamente a la insulina que se produce.

15

Hay tres tipos principales de diabetes: Tipo 1; Tipo 2; y diabetes gestacional. La diabetes Tipo 1 es el resultado de la incapacidad del cuerpo para producir insulina. La diabetes Tipo 2 es el resultado de la resistencia a la insulina; las células de una persona no usan la insulina adecuadamente. La diabetes gestacional se experimenta por ciertas mujeres durante el embarazo, donde no había antecedentes de diabetes Tipo 2.

20

La diabetes se diagnostica mediante mediciones obtenidas mediante uno o más análisis de sangre. Por ejemplo, las siguientes pruebas y valores relacionados son típicamente indicativos de diabetes: un nivel de glucosa en plasma en ayunas > 7,0 mmol/L (126 mg/dL); un nivel de glucosa en plasma > 11,1 mmol/L (200 mg/dL) dos horas después de una carga de glucosa oral de 75 g (*por ejemplo*, prueba de tolerancia a la glucosa); un nivel casual de glucosa en plasma > 11,1 mmol/L (200 mg/dL) junto con síntomas de hiperglucemia; un nivel de hemoglobina glicosilada (*es decir*, Hb A1C) \geq 6,5 %.

25

Los síntomas de hiperglucemia pueden incluir, sin limitación, exceso de sed, fatiga, micción frecuente, hambre, pérdida de peso e hipertrigliceridemia. Una persona tiene hipertrigliceridemia si sus niveles de triglicéridos en sangre son superiores a 200 mg/dL; cualquier valor superior a 500 mg/dL se considera extremadamente alto. Los niveles normales de triglicéridos son típicamente menores de 150 mg/dL.

30

Existe la necesidad en la técnica de composiciones y métodos adicionales que puedan usarse para tratar la diabetes y sus síntomas relacionados. Es este un objetivo de la presente invención.

35

El documento WO2011/038014 describe un método para tratar enfermedades relacionadas con la incretina, tales como diabetes, obesidad y similares, mediante la administración de ácido butírico, ácido biliar, ácido graso de cadena larga o glutamina al colon sin pasar por el tracto digestivo superior.

40

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra las sales y derivados de L-glutamina (1) y L-glutamina (2).

45

Resumen de la invención

La invención es según se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención proporciona L-glutamina o una sal de L-glutamina para su uso en un método para tratar la hipertrigliceridemia. El método implica ingerir 0,05 g/kg de peso corporal a 10,0 g/kg de L-glutamina, una sal de L-glutamina de un derivado de L-glutamina por día por una persona que tiene hipertrigliceridemia.

50

Descripción detallada de la invención

La estructura de L-glutamina se muestra en la Figura 1, compuesto 1. Las sales y derivados de L-glutamina se muestran como compuesto 2 en la Figura 1. Las sales y derivados de L-glutamina no limitantes tienen los siguientes sustituyentes en referencia al compuesto 2:

55

R₁ es NH₂;

60

R₂ es NH₂, NH₃⁺, NH₃Br, NH₃OPO₃H, NH₃OC(O)CH₃ (*es decir*, sal de acetato),

NH₃OC(O)CHCHCO₂H (*es decir*, sal de fumarato - *trans* olefina), NH₃OC(O)CH(OH)CH(OH)CO₂H (*es decir*, sal de tartrato), NH₃OC(O)CHCHCO₂H (*es decir*, sal de maleato - *cis* olefina), NH₃O(O)CH₂-C(OH)(CO₂H)CH₂CO₂H (*es decir*, sal de citrato), NH₃OC(O)CO₂H (*es decir*, sal de oxalato), NH₃OS(O)₂OH (*es decir*, sal de metanosulfonato), NH₃OS(O)₂C₆H₄CH₃ (*es decir*, sal de p-toluenosulfonato), y NH₃OC(O)C(O)CH₂CH₂CO₂H (*es decir*, sal de alfa-

65

cetoglutarato).

5 R_3 es OH, O⁻, ONa, OK, OCa, OLi, ONH₂(CH₂C₆H₅) CH₂CH₂NHCH₂C₆H₆ (es decir, sal de benzatina), ON
(CH₂CH₃)₂CH₂CH₂OC(O)C₆H₃CINH₂ (es decir, sal de cloroprocaina), ON (CH₃)₃CH₂CH₂OH (es decir, sal de colina),
ONH₂(CH₂CH₂OH)₂ (es decir, sal de dietanolamina), ONH₃CH₂CH₂OH (es decir, sal de etanolamina), ONH₃CH₂CH₂NH₂
(es decir, sal de etildiamina) ONH₂(CH₃)CH₂CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH₂OH (es decir, sal de meglumina),
ONH₃C(CH₂OH)₃ (es decir, sal de trometamina), ONH₃C(CH₃)₃ (es decir, sal terciaria de butilamina),
ON(CH₂CH₃)₂CH₂CH₂OC(O)C₆H₄NH₂ (es decir, sal de procaina), NHCH(CH₃)CO₂H, NHCH(CH(CH₃)₂)CO₂H,
10 NHCH(CH(CH₃)(CH₂CH₃))CO₂H, NHCH(CH₂CH₃)₂CO₂H, NHCH(CH₂CH₂SCH₃)CO₂H, NHCH(CH₂C₆H₅)CO₂H,
NHCH(CH₂C₆H₅OH)CO₂H, NHCH₂C₈H₆N)CO₂H, NHCH₂CO₂H, NHCH(CH₂CH₂C(O)NH₂)CO₂H,
NHCH(CH₂C(O)NH₂)CO₂H, NHCH(CH(OH)CH₃)CO₂H, NHCH(CH₂OH)CO₂H,
NHCH(CH₂CH₂CO₂H)CO₂H, NHCH(CH₂CO₂H)CO₂H.

15 Típicamente, un solo compuesto (*por ejemplo*, L-glutamina) se administra a una persona que busca tratamiento para la diabetes o sus síntomas. En ciertos casos, sin embargo, puede administrarse una mezcla de dos o más compuestos. Por ejemplo, la L-glutamina puede administrarse con una o más sales o derivados de L-glutamina.

20 La L-glutamina, sus sales, derivados o mezclas pueden administrarse de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, en ciertos casos se administra como una solución acuosa. La solución solo puede tener L-glutamina, sales o derivados como ingredientes disueltos, o puede incluir otros compuestos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen tampones y saborizantes.

25 Otros ejemplos no limitantes de formas en que puede administrarse la L-glutamina, sus sales, derivados o mezclas incluyen: como una suspensión en un líquido (*por ejemplo*, agua o jugo); como un sólido, ya sea como un polvo o en otra forma (*por ejemplo*, píldora o cápsula); como una mezcla con comida (*por ejemplo*, yogur). Al igual que con la solución acuosa, las formas de administración anteriores pueden incluir otros ingredientes farmacéuticamente aceptables.

30 La cantidad de L-glutamina, sales o derivados administrados de acuerdo con la presente invención varía típicamente en el intervalo de 0,05 g/kg de peso corporal a 10,0 g/kg de peso corporal. Frecuentemente, la cantidad varía en el intervalo de 0,10 g/kg de peso corporal a 8,0 g/kg de peso corporal. En ciertos casos, la cantidad varía en el intervalo de 0,15 g/kg de peso corporal a 7,0 g/kg de peso corporal.

35 La L-glutamina, sus sales o derivados se administran típicamente a una persona una vez al día. Sin embargo, los compuestos pueden administrarse más de una vez al día cuando se indique.

40 Las composiciones descritas en la presente descripción pueden usarse para tratar la diabetes según lo determinado por una serie de pruebas diferentes que miden los niveles de azúcar en la sangre. Después de la administración de L-glutamina, sus sales o derivados durante al menos un mes, dos meses o tres meses, el nivel de glucosa en plasma en ayunas de una persona a la que se realizaron pruebas previamente a un nivel $\geq 7,0$ mmol/L típicamente se reduce a $\leq 6,9$ mmol/L. Frecuentemente, se reduce a $\leq 6,8$ mmol/L o $\leq 6,7$ mmol/L.

45 El nivel de glucosa en plasma dos horas después de una carga de glucosa oral de 75 g de una persona a la que se realizaron previamente pruebas a un nivel $\geq 11,1$ mmol/L típicamente se reduce a $\leq 11,0$ mmol/L. Frecuentemente, el nivel se reduce a $\leq 10,9$ mmol/L o $\leq 10,8$ mmol/L. En ciertos casos, se reduce a $\leq 10,7$ mmol/L.

El nivel de hemoglobina glicosilada de una persona que realizó pruebas previamente a un nivel $\geq 6,5$ % típicamente se reduce a $\leq 6,4$ %. Frecuentemente, el nivel se reduce a $\leq 6,3$ % o $\leq 6,2$ %. En ciertos casos, se reduce a $\leq 6,1$ %.

50 Las composiciones para su uso de acuerdo con la presente invención también pueden usarse para tratar ciertos síntomas de diabetes, que incluyen hipertrigliceridemia. Después de la administración de L-glutamina, sus sales o derivados durante al menos un mes, dos meses o tres meses, el nivel de triglicéridos de una persona que a la que se realizaron previamente pruebas a un nivel en sangre superior a 500 mg/dL típicamente se reduce a menos de 200 mg/dL. En ciertos casos, el nivel de triglicéridos en sangre se reduce a menos de 180 mg/dL o 160 mg/dL. El nivel de triglicéridos de una persona a la que se realizaron previamente pruebas a un nivel en sangre superior a 200 mg/dL típicamente se reduce a menos de 200 mg/dL o menos de 190 mg/dL. Frecuentemente, el nivel de triglicéridos se reduce a menos de 180 mg/dL, 170 mg/dL, 160 mg/dL o 150 mg/dL.

60 Cuando las composiciones de la presente invención se usa para tratar la diabetes, se pueden combinar con otros métodos usados para tratar la diabetes. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse junto con sensibilizadores de insulina, secretagogos y/o inhibidores de alfa-glucosidasa. Los ejemplos no limitantes de sensibilizadores a la insulina incluyen: biguanidas (*por ejemplo*, metformina (Glucophage)); tiazolidinonas (*por ejemplo*, rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos)). Los ejemplos no limitantes de secretagogos incluyen: sulfonilureas (*por ejemplo*, tolbutamida (Orinase), acetoexamida (Dymelor), tolazamida (Tolinase), clorpropamida (Diabinese), glipizida (Glucotrol), gliburida (Diabeta, Micronase, Glynase), gliclazida (Diamicon)); y no sulfonilureas (*por ejemplo*, repaglinida (Prandin) y nateglinida (Starlix)). Los ejemplos no limitantes de inhibidores de alfa-glucosidasa incluyen: miglitol (Glyset); y, acarbosa (Precose/Glucobay).

5 Cuando las composiciones de la presente invención se usan para tratar la hipertrigliceridemia, se pueden combinar con otros métodos usados para tratar la hipertrigliceridemia. Por ejemplo, las composiciones pueden administrarse junto con estatinas, fibratos, niacina, aceite de pescado y ésteres etílicos de ácidos omega-3 recetados. Ejemplos no limitantes de estatinas incluyen: atorvastatina (Lipitor); fluvastatina (Lescol); lovastatina (Mevacor); pravastatina (Pravachol); rosuvastatina (Crestor); y simvastatina (Zocor). Los ejemplos no limitantes de fibratos incluyen: fenofibrato (Tricor); y gemfibrozilo (Lopid). Un ejemplo no limitante de ésteres etílicos de ácidos omega-3 recetados incluye Omacor.

Resultados experimentales

10 Reducción de HA1C

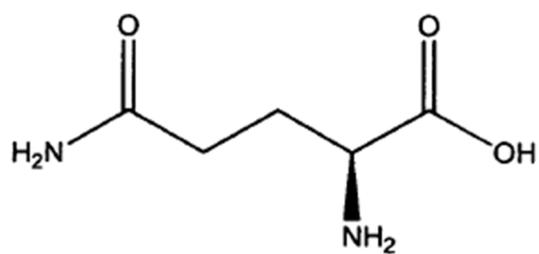
Una persona tenía un nivel medido de hemoglobina glicosilada (*es decir*, nivel de Hb A1C) del 6,9 %. La persona ingirió 30 g de L-glutamina al día como una solución acuosa. Después de tres meses de administración de L-glutamina, el nivel de Hb A1C de la persona se midió en 6,1 %.

15 Reducción de triglicéridos

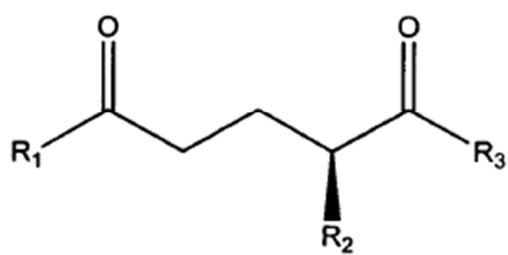
20 Una persona tenía un nivel medido de triglicéridos en sangre de 500 mg/dL. La persona ingirió 30 g de L-glutamina al día comuna solución acuosa. Después de tres meses de administración de L-glutamina, el nivel de triglicéridos en sangre de la persona se midió en 150 mg/dL.

REIVINDICACIONES

- 5 1. L-glutamina o una sal de L-glutamina para su uso en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, en donde una persona con diabetes ingiere al día de 0,05 g/kg de peso corporal a 10,0 g/kg de peso corporal de L-glutamina o la sal de L-glutamina.
2. La L-glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 3. La L-glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la L-glutamina se ingiere como parte de una solución acuosa.
4. La L-glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la L-glutamina se ingiere durante un período de al menos un mes.
- 15 5. La L-glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la persona con hipertrigliceridemia, tenía un nivel medido de triglicéridos en sangre > 200 mg/dL antes del inicio de la ingestión de L-glutamina y un nivel medido de triglicéridos en sangre de ≤ 190 mg/dL después ingerir la L-glutamina por un período de al menos un mes.
- 20 6. La L-glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el nivel medido de triglicéridos en sangre después de ingerir la L-glutamina durante un período de al menos un mes es ≤ 6,3 170 mg/dL.
7. La L-glutamina para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la solución comprende además uno o más tampones o saborizantes.
- 25 8. La L-glutamina o una sal de L-glutamina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la L-glutamina o una sal de L-glutamina se administra junto con una o más de una estatina, un fibrato, niacina, aceite de pescado o un éster etílico de ácido omega 3.



1



2