



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 494**

51 Int. Cl.:
A61K 36/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02727342 .4**
86 Fecha de presentación : **01.03.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1383523**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2004**

54 Título: **Formulación combinada para el tratamiento de la diabetes mellitus.**

30 Prioridad: **02.03.2001 DE 101 10 124**
05.04.2001 DE 101 17 185
02.08.2001 DE 101 37 459

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **Divapharma Chur AG.**
Wiesentalstrasse 126
7006 Chur, CH

72 Inventor/es: **Trepel, Friedrich y**
Schneider, Walter

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Formulación combinada para el tratamiento de la diabetes mellitus.

5 Los hidratos de carbono son un componente vegetal de la nutrición, que es importante para la vida. El alimento principal es el almidón (amilosa y amilopectina), un polisacárido constituido por numerosas moléculas de azúcar de uva. Además de esto, los azúcares se presentan en forma de disacáridos, tales como el azúcar doméstico sacarosa (sucrosa), que consta de una molécula de glucosa (azúcar de uva) y de una molécula de fructosa (azúcar de frutas), y finalmente monosacáridos tales como la glucosa, que consta de solamente una molécula de azúcar de uva.

10 La glucosa, después de su paso por el estómago, es recogida (resorbida) totalmente en el transcurso de unos pocos minutos en el intestino delgado. La sacarosa debe de ser desdoblada (para dar glucosa y fructosa) una vez que está en el intestino delgado, y por lo tanto está disponible para la resorción 10 minutos más tarde. El almidón es desdoblado muchas veces, siendo resorbida la glucosa que se libera tan sólo después de 20-60 minutos. El desdoblamiento de los
15 hidratos de carbono se efectúa mediante enzimas (glucosidasas y amilasas).

Los hidratos de carbono resorbidos en el marco de los procesos digestivos son transportados por la circulación sanguínea en forma de glucosa como “azúcar en sangre” (glucosa en sangre) hasta las células corporales. Después de la recogida de hidratos de carbono con la nutrición, el azúcar en sangre aumenta ligeramente después de ½ - 1 hora en una persona sana, y por el contrario en un diabético (enfermo de azúcar) aumenta grandemente durante muchas horas. El azúcar en sangre en ayunas es en una persona sana en promedio de 80-110 mg/dl y sube como máximo hasta 160 mg/dl. En un diabético los valores en ayunas varían entre 100 y 300 mg/dl. Después de una comida, el azúcar en sangre sube en otros 80-200 mg/dl. Una concentración de azúcar en sangre de más que 160 mg/dl es dañina. Por lo tanto, la meta de cada terapia de diabetes es disminuir duraderamente el azúcar en sangre por debajo de este valor.

25 En el caso de la enfermedad de azúcar (diabetes mellitus) es perturbada la función de la hormona reguladora del azúcar en sangre (insulina) formada en el páncreas. Mientras que una persona sana ajusta rápidamente el azúcar en sangre, después de cada comida con hidratos de carbono con ayuda de su insulina, de nuevo al nivel normal situado en torno a 100 mg/dl, esto no lo consigue un diabético. Se establece diferencia entre dos tipos de diabetes. En el
30 caso de la diabetes del tipo I, que comienza en la juventud, falta totalmente la insulina. Por el contrario, en el caso de la diabetes del tipo II que se genera en la segunda mitad de la vida, todavía se forma insulina. Sin embargo, ésta actúa de modo debilitado y retardado. En el caso de la diabetes del tipo II, que constituye más de un 90% de todos los diabéticos, se desarrolla tempranamente una reacción, que se va reduciendo gradualmente, de las células corporales frente a la insulina. Esta resistencia a la insulina conduce a un empeoramiento creciente de la evolución de la enfermedad y se debería impedir indispensablemente mediante adecuadas medidas de tratamiento. La diabetes mellitus es la enfermedad popular más importante junto a las enfermedades cardiocirculatorias en los países del bienestar. En Alemania están afectados aproximadamente 6 millones de seres humanos (4 millones en el estadio avanzado, y 2 millones en el estadio precoz). Mundialmente, el número de los diabéticos podría situarse en 200 millones. La duración de la enfermedad de diabetes del tipo II es en promedio de 20 años y el acortamiento de la vida debido a la enfermedad
40 es de aproximadamente 6 años.

Dejando aparte una dieta sin azúcar y controlada en cuanto a los hidratos de carbono, existen cinco procedimientos de tratamiento medicamentoso:

- 45 1. Inyección de insulina (obligatoria en el caso del tipo I, y en los estadios tardíos en el caso del tipo II).
2. Tabletas antidiabéticas del tipo de sulfonilureas (p.ej. glibenclamida) y del tipo de glinidas, que movilizan las reservas de insulina remanentes en el caso de la diabetes del tipo II.
- 50 3. Tabletas antidiabéticas del tipo de biguanidas (p.ej. metformina), que dan lugar a un aprovechamiento no fisiológico de la glucosa y de esta manera reducen el azúcar en sangre en el caso de la diabetes del tipo II.
- 55 4. Tabletas antidiabéticas del tipo de las glitazonas, que hacen a las células corporales de nuevo sensibles frente a la insulina, y por lo tanto pueden actuar reduciendo el azúcar en sangre en el caso de la diabetes del tipo II.
- 60 5. Tabletas antidiabéticas, que reducen la resorción de glucosa en el intestino delgado por inhibición de las glucosidasas que desdoblan los hidratos de carbono y por consiguiente disminuyen la subida del azúcar en sangre después de haber comido. Estos inhibidores de alfa-glucosidasas se pueden aplicar en los casos de ambos tipos de diabetes.

Relevancia de las opciones de terapia

Acerca de 1

65 La insulina es el medicamento que reduce más fuertemente el azúcar en sangre y constituye la terapia fundamental, necesaria para la supervivencia, de la diabetes del tipo I. En el caso del tipo II su aplicación se restringe a los estadios tardíos, en los que las tabletas antidiabéticas, que hasta ahora están a disposición, ya no actúan suficientemente. Junto

a sus efectos positivos imprescindibles la insulina tiene efectos colaterales (hipoglucemias peligrosas para la vida, activación de la arterioesclerosis, fomento del aumento de peso).

Acerca de 2

5

Las sulfonilureas y las glinidas actúan inicialmente muy bien reduciendo el azúcar en sangre, pero después de unos pocos años pierden su efecto a causa del agotamiento de las reservas de insulina, fomentan el aumento de peso y, como la insulina, no pocas veces tienen graves efectos colaterales (p.ej. hipoglucemias).

10 Acerca de 3

Las biguanidas actúan disminuyendo de manera moderadamente fuerte el azúcar en sangre, pero no se pueden administrar en el caso de los muchos pacientes con daños tardíos o con una edad de más que 70 años y tienen con frecuencia efectos colaterales, entre éstos algunos graves.

15

Acerca de 4

Las glitazonas están admitidas para la terapia solamente en combinación con formulaciones de sulfonilureas o biguanidas, puesto que su efecto se inicia tan sólo después de un tratamiento durante 8-12 semanas y es relativamente débil. Como efecto colateral indeseado, precisamente en el caso de un diabético del tipo II, las glitazonas conducen al aumento del peso.

Acerca de 5

25 Los inhibidores de alfa-glucosidasas reducen ciertamente de una manera confiable la subida del azúcar en sangre después de haber comido, pero tienen, aproximadamente en la mitad de los pacientes tratados, desagradables efectos colaterales en la parte del tracto gastrointestinal por lo que de esta manera se restringe el tratamiento en una dosis suficiente.

30 Como conclusión hay que retener que: Los cinco principios de terapia son eficaces en el caso de la diabetes del tipo II, pero de modo específico para ciertas sustancias (sulfonilureas, biguanidas) o en una dosis terapéuticamente óptima (insulina, sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa) están gravados con considerables efectos colaterales. El respeto de las reservas de insulina propias del cuerpo, que es necesario como meta terapéutica a largo plazo, se consigue solamente mediante la insulina, las biguanidas y los inhibidores de alfa-glucosidasas. La indeseada hiperinsulinemia se disminuye solamente mediante glitazonas, biguanidas e inhibidores de alfa-glucosidasas. El tratamiento más deseable en los estadios precoces e intermedios de la diabetes del tipo II sería ciertamente la terapia con inhibidores de alfa-glucosidasas, puesto que ésta, en el caso de presentar una actividad de grado medio, no tiene efectos colaterales peligrosos, pero la mayor parte de los pacientes no toleran los desagradables efectos colaterales (flatulencia, tendencia a las diarreas).

40

El documento de solicitud de patente internacional WO 93/16.605 describe la utilización terapéutica de formulaciones terapéuticas indigestibles con una proporción de 25-60% de una sustancia de lastre de remolacha (correspondiente a 1,25-12 g/día) para reducir la elevada tensión sanguínea en un ser humano. Los datos básicos se elaboraron en pacientes hipertensos, que no tenían diabetes. En el transcurso de una extensa recogida de datos acerca de la función de los riñones y del páncreas así como del metabolismo de las grasas de estos participantes en el estudio, se midieron también el azúcar en sangre en ayunas y la concentración en ayunas de la insulina en el suero sanguíneo así como el valor integral indirecto de medición del azúcar en sangre HbA1C. El azúcar en sangre en ayunas permaneció inalterado después de un tratamiento con lastre durante varios meses; por el contrario disminuyó el nivel de insulina. El valor de HbA1C disminuyó en el grupo con lastre al igual que en el grupo testigo. A partir de estos resultados, los autores no han deducido ningún efecto inequívoco de la sustancia de lastre (de remolacha) sobre el metabolismo de hidratos de carbono de personas no diabéticas.

55 Las sustancias de lastre se introdujeron hace 20 años en la terapia de la diabetes. Las sustancias de lastre son sustancias vegetales no digestibles, que acompañan a la nutrición. Se han manifestado como eficaces hasta ahora sobre todo sustancias de lastre solubles en agua, tales como guar, pectina, psilio y betaglucanos. Todas estas sustancias tienen, sin embargo, en una dosis suficiente propiedades limitadoras de la terapia, tales como trastornos de la actividad intestinal o perjuicios del sabor y la deglución. Al contrario que las sustancias de lastre solubles, las sustancias de lastre insolubles en agua no fueron investigadas sistemáticamente hasta ahora en el caso de la terapia de la diabetes humana. Sustancias de lastre insolubles en agua son los polisacáridos celulosa, hemicelulosa (pentosanos) y el polímero de fenilpropano lignina.

60

D.J.A. Jenkins y colaboradores describen en The American Journal of Gastroenterology, tomo 83, 4, 1988, páginas 393 a 397 la influencia de una combinación de guar y el inhibidor de alfa-glucosidasas acarbosa en una serie de personas en experimentación investigadas. El guar es una sustancia de lastre soluble en agua de una manera ampliamente predominante (en un 85%) y consta en un 65% de manosa y en un 35% de galactosa. Se llevaron a cabo solamente experimentos a corto plazo y en la mayor parte de las personas investigadas no se trataba de diabéticos. Se comprobó que en el caso de la mayor parte de las personas en experimentación aparecieron en el transcurso de las siguientes 22 horas los típicos desagradables efectos colaterales de la acarbosa. En el caso de una administración a largo plazo,

65

como es necesaria en la terapia de la diabetes, no son aceptables los efectos colaterales combinados acrecentados de las dos sustancias (guar y acarbosa).

F. Requejo y colaboradores describen en *Diabetic Medicino*, volumen 7, 1998, páginas 515 hasta 520 el efecto de una combinación de inhibidores de alfa-glucosidasas con guar, siendo investigados una docena de pacientes de diabetes del tipo II. En los casos de estos experimentos se trata de observaciones a lo largo de un prolongado período de tiempo y se comprobó que se acrecientan los efectos colaterales de las sustancias individuales. Los efectos colaterales gastrointestinales se duplicaron en comparación con la terapia individual con el inhibidor de glucosidasa y se multiplicaron por nueve en comparación con la administración de guar a solas. Las sustancias de lastre solubles en agua tales como guar obstaculizan mediante su viscosidad la resorción de glucosa en el intestino. La glucosa no resorbida es descompuesta mediante bacterias intestinales, lo que provoca los efectos colaterales.

R.W. Nelson y colaboradores describen en *American Journal of Veterinary Research*, tomo 52 (12), 1991, páginas 2060 a 2066 los efectos de una dieta con una alta proporción de fibras insolubles en una investigación con perros, que habían enfermado de la diabetes del tipo I dependiente de insulina. Se investigan dietas con combinaciones de sustancias de lastre insolubles y solubles. Las dos dietas administradas son diferentes desde un aspecto cuantitativo y no desde un aspecto cualitativo, y por lo tanto no son de valor tan informativo como suponen los autores. La dieta con IF (sustancias de lastre insolubles) y la dieta con SF (sustancias de lastre solubles) reducían el azúcar en sangre con igual intensidad que la dieta pobre en sustancias de lastre. Los resultados se elaboraron en perros, que padecían de una diabetes del tipo I generada artificialmente. Los resultados de tales investigaciones no son transferibles sin dificultades a los seres humanos.

El presente invento describe unas vías de cómo se disminuye la subida del azúcar en sangre después de la comida, de una manera confiable, fuertemente y sin efectos colaterales ni fenómenos concomitantes relevantes y se consiguen mejorías a largo plazo de la evolución de la enfermedad.

Es misión del presente invento poner a disposición un agente para el tratamiento de la diabetes mellitus, que tenga una buena actividad, sin que aparezcan los efectos colaterales antes mencionados.

Esta meta se alcanza mediante un agente para el tratamiento de la diabetes mellitus con las características de las reivindicaciones 1, 5, 14 ó 24.

El agente conforme al invento para el tratamiento de la diabetes mellitus se caracteriza, de acuerdo con una primera variante del invento, por el hecho de que contiene como sustancia activa una sustancia de lastre de remolacha. El agente conforme al invento se emplea preferiblemente para el tratamiento de los estadios precoces de la diabetes mellitus del tipo II.

La sustancia de lastre de remolacha es un granulado (granalla) a base de restos de remolacha azucarera, la denominada médula de remolacha azucarera, después de una precedente obtención y respectivamente separación del azúcar.

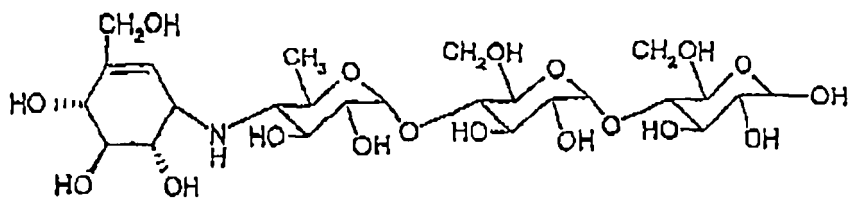
Su composición es p.ej. 31% de pectina, 24% de pentosanos, 24% de celulosa, 4% de lignina, 9% de proteínas, 4% de cenizas (sales minerales) y 4% de sacarosa (valores promedios). Los restos de remolacha azucarera de este tipo sirven sobre todo como aditivo para piensos de ganado. En forma del granulado descrito, la sustancia de lastre de remolacha se recomienda también como aditivo para dietas para la alimentación humana "con el fin de regular los intestinos y para la alimentación obligada para el colesterol". La sustancia de lastre de remolacha es producida por fábricas azucareras. La sustancia se puede adquirir directamente a pie de molino o en tiendas de productos dietéticos. No es de venta en farmacias ni necesita receta, es decir hasta ahora no se ha de clasificar como agente curativo ni como medicamento.

La administración de la sustancia de lastre de remolacha se efectúa preferiblemente en forma de un granulado, un polvo o galletas. Se prefiere la forma de administración como granulado, en particular como granulado grageado, a fin de facilitar al paciente la deglución de la sustancia de lastre de remolacha relativamente seca en el estado de polvo.

Dentro del marco del presente invento se han manifestado como ventajosas unas dosificaciones al tomar la sustancia de lastre de remolacha en particular como granulado grageado en unas dosis individuales comprendidas entre aproximadamente 5 g y aproximadamente 20 g. Se prefieren unas dosis individuales comprendidas entre aproximadamente 10 g y aproximadamente 20 g. Preferiblemente la ingestión de la sustancia de lastre de remolacha se efectúa antes de una comida o al comienzo de ella.

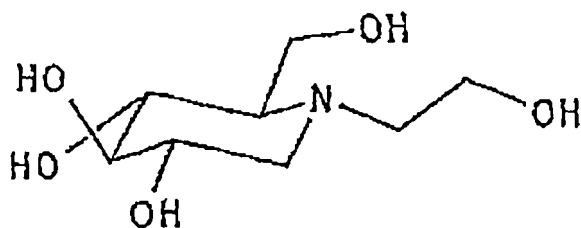
Mediante las investigaciones dentro del marco del presente invento se pudo mostrar que para la terapia, en particular de los estadios precoces de la diabetes mellitus del tipo II, una combinación de la sustancia activa sustancia de lastre de remolacha con otra sustancia activa escogida entre acarbosa, miglitol u otro inhibidor de alfa-glucosidasas, conduce a resultados especialmente buenos tanto en lo que se refiere al efecto terapéutico mejorado por medio de la combinación de sustancias activas como también en atención a obtener unos efectos colaterales esencialmente disminuidos en comparación con una administración de las sustancias activas individuales.

Seguidamente se reproduce la fórmula para la acarbosa:



Acarbosa

Seguidamente se reproduce la fórmula para el miglitol.



Miglitol

Junto a la acarbosa y al miglitol entran en consideración, p.ej, voglibosa o emiglitato como inhibidores de alfa-glucosidasas.

La administración de una tal combinación conforme al invento puede efectuarse como una formulación mixta, que contiene al mismo tiempo una sustancia de lastre de remolacha y/o acarbosa, miglitol o bien otros inhibidores de alfa-glucosidasas. Igualmente bien es posible la ingestión separada de la sustancia de lastre de remolacha y de la acarbosa o el miglitol. La ingestión de ambos medicamentos debería efectuarse en lo posible en una conexión inmediata en el tiempo. También en estos casos, la sustancia de lastre de remolacha se puede aplicar en una diferente forma de administración, siendo preferida la ingestión en forma de un granulado, en particular como un granulado grageado. La ingestión de la segunda sustancia activa acarbosa y/o miglitol y respectivamente de otro inhibidor de alfa-glucosidasas puede efectuarse, por ejemplo, en forma de tabletas.

Por regla general, la cantidad de la sustancia activa acarbosa/miglitol en el medicamento y respectivamente en la combinación de medicamentos conforme al invento, es esencialmente menor que la cantidad ingerida de la sustancia de lastre de remolacha. Puesto que, por ejemplo, se consideran como especialmente apropiadas unas cantidades de 5 a 30 g, preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 20 g de sustancia de lastre de remolacha y cantidades de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de acarbosa/miglitol, preferiblemente unas cantidades de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de acarbosa/miglitol por cada dosis, la cantidad de sustancia de lastre de remolacha está situada por lo general en un múltiplo de 25 a 1.000 veces la cantidad de acarbosa o bien miglitol, estableciéndose unas relaciones cuantitativas de aproximadamente un múltiplo de aproximadamente 400 a 100 veces de sustancia de lastre de remolacha, referidas a la(s) otra(s) sustancias activas en los intervalos preferidos.

Se pudieron investigar otras sustancias de lastre y otros inhibidores de alfa-glucosidasas, habiéndose obtenido reconocimientos esenciales acerca de los componentes eficaces de las sustancias de lastre en atención a una utilización para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Dentro del marco de una variante del invento se ha manifestado como ventajosa en particular la combinación de sustancias de lastre vegetales con inhibidores de alfa-glucosidasas.

Dentro del marco de un perfeccionamiento del invento, se prefiere especialmente la utilización de por lo menos una sustancia de lastre con una alta proporción de sustancias fibrosas insolubles. La proporción de sustancias fibrosas insolubles, que está contenida en una de tales sustancias de lastre, puede ser por ejemplo de más que 20 g por 100 g de la sustancia de lastre.

La dosis individual a administrar contiene, en el marco de un perfeccionamiento preferido del invento, preferiblemente alrededor de 2,5 a 10 g de fibras insolubles. Se prefiere especialmente la ingestión del agente conforme al invento con las comidas principales, por ejemplo de 1 a 3 veces por día.

Preferiblemente, la ingestión de un agente conforme al invento se efectúa en combinación con uno de los inhibidores de alfa-glucosidasas acarbosa, miglitol, voglibosa o emiglitato o sustancias similares con propiedades comparables

y con una constitución química similar. Se prefiere especialmente la ingestión de la sustancia de lastre en combinación con por lo menos uno de los mencionados inhibidores de alfa-glucosidasas o bien inmediatamente antes o después de su ingestión.

Las investigaciones llevadas a cabo dentro del marco del presente invento, condujeron, entre otras cosas, al reconocimiento de que otras sustancias de lastre vegetales muestran un efecto hipoglucémico en sangre similar al de la sustancia de lastre de remolacha, y de que algunas sustancias de lastre refuerzan el efecto de los inhibidores de alfa-glucosidasas, de una manera similar a como lo hace la sustancia de lastre de remolacha. Un buen efecto lo mostraron en tal caso por ejemplo las simientes de lino, comprobándose, sin embargo, que un efecto regular se puede detectar en el caso de las simientes de lino tan sólo después de su desengrasado. Se puede comprobar además que algunas sustancias de lastre no muestran el mencionado efecto hipoglucémico en sangre en conexión con determinados inhibidores de alfa-glucosidasas.

Extensos experimentos adicionales de la solicitante han conducido al reconocimiento sorprendente de que la ingestión de una formulación con un contenido de celulosa, que contiene preferiblemente la celulosa en forma pura, sin las demás sustancias contenidas en la sustancia de lastre de remolacha o en otras sustancias de lastre vegetales, conduce a resultados especialmente buenos en el caso del tratamiento de la diabetes. Como resultado de estos experimentos se puede partir del hecho de que el efecto antidiabético ha de atribuirse a la celulosa, que también está contenida en mezclas insolubles de fibras de sustancias de lastre del tipo antes mencionado.

Al contrario que la sustancia de lastre de remolacha antes mencionada, en el caso de la celulosa se trata de un agente de sabor casi neutro, que se puede deglutir fácilmente p.ej. administrada en forma de polvo en agua, un yogur o alimentos similares, y que, como lo han mostrado los experimentos de la solicitante, no tiene ningunos efectos colaterales o efectos concomitantes similares. Por lo tanto, la ingestión es para los pacientes todavía más sencilla que en el caso de sustancias de lastre de remolacha.

La formulación utilizada para el agente conforme al invento puede contener más o menos cantidad de celulosa pura, que se puede preparar a un precio barato y está bien disponible. Puesto que el efecto hipoglucémico en sangre se ha de atribuir manifiestamente a la celulosa también en las formulaciones de sustancias de lastre mencionadas al comienzo, se establece la ventaja adicional de que en el caso de la ingestión de celulosa pura, basta la ingestión de una menor cantidad del agente. El efecto antidiabético de la celulosa es similar al de la sustancia de lastre de remolacha que se ha investigado con anterioridad o bien al de la simiente de lino desengrasada. Una ventaja considerable de la celulosa se encuentra, sin embargo, en el hecho de que se puede administrar en una forma químicamente pura, y con ello se presenta una más fácil posibilidad de normalización como medicamento, y además de esto basta una menor cantidad de sustancia como dosis terapéutica. La dosis individual eficaz de la celulosa se puede reducir, en comparación con las mencionadas sustancias de lastre más complejas, obtenidas a partir de plantas, a por ejemplo desde aproximadamente la mitad hasta aproximadamente una décima parte de la cantidad de sustancia. Esto facilita el empleo en la terapia de la diabetes. La celulosa refuerza el efecto antidiabético de los inhibidores de alfa-glucosidasas.

Una ventaja adicional de la utilización de celulosa en el agente conforme al invento se encuentra en el hecho de que se trata de una sustancia que se presenta en muchos alimentos, y por lo tanto es inocua totalmente para el cuerpo humano. La celulosa se puede confeccionar por ejemplo como un polvo o también como una tableta para mascar en unión con un agente aglutinante. Puesto que un polvo de celulosa se puede suspender muy bien y rápidamente en líquidos usuales para alimentos, la ingestión del polvo de celulosa es cómoda para los pacientes y su manipulación es muy sencilla. Las dosis individuales preferidas que se mencionan corresponden aproximadamente a la mitad de una cuchara de sopa. Esta cantidad puede añadirse a una bebida e introducirse con agitación, y de esta manera administrarse de una manera cómoda para el paciente. El agente conforme al invento se puede confeccionar p.ej. de manera tal que la cantidad de polvo de celulosa en cada caso necesaria para una dosis individual llegue al comercio p.ej. envasada en una bolsa separada, por un lado, y el inhibidor de alfa-glucosidasas, por otro lado, en una unidad de envase conjunto de mayor tamaño.

Las investigaciones realizadas en el marco del presente invento han dado como resultado que fundamentalmente, en vez de la utilización de celulosa, entra en consideración también la ingestión de un derivado de celulosa. Tales derivados de celulosa pueden ser por ejemplo celulosas sustituidas, que eventualmente no sean de procedencia vegetal, sino que se preparen de un modo sintético. Por ejemplo se ha de mencionar aquí la metilcelulosa, que dentro del marco del presente invento entra en consideración en vez de la celulosa. También uno de tales derivados de celulosa se combina preferiblemente con un inhibidor de alfa-glucosidasas, pudiendo presentarse ambas sustancias en combinación dentro de una formulación o cada vez en formulaciones separadas.

Dentro del marco del presente invento, una simiente de lino desengrasada se ha manifestado asimismo como apropiada para la terapia de la diabetes mellitus.

Seguidamente, el presente invento se describe con mayor detalle con ayuda de Ejemplos de realización. En este caso, en el texto siguiente se hace referencia a las Tablas 1 a 7 añadidas en el anejo así como a las Figuras 1 a 8 asimismo adjuntas. Unas leyendas con explicaciones acerca de las Figuras 1 a 8 se añaden asimismo como anejo al texto de la solicitud.

Nosotros, los autores del presente invento, hemos probado *una sustancia de lastre de remolacha azucarera* con un

ES 2 266 494 T3

alto contenido de celulosa y hemicelulosa y relativamente poca cantidad de lignina (relación C:H:L = 6:6:1), *simiente de lino* con un alto contenido de hemicelulosa (relación C:H:L = 2,5:5:1), *salvado de trigo* con el más alto contenido de lignina (relación C:H:L = 2,6:2,7:1), *celulosa pura* y como sustancia comparativa *metilcelulosa*, que es un derivado artificial de celulosa, que al contrario que la celulosa tiene una pequeña solubilidad en agua y en este respecto se encuentra entre las sustancias de lastre insolubles y las solubles. La composición de la formulación de sustancia de lastre se puede tomar de la Tabla 1.

La sustancia de lastre de remolacha (molino de martillos de Diät GmbH, D-67489 Kirrweiler, Alemania) es un granulado (granalla de grano fino), que suspendido en agua tiene un sabor desagradable, pero se puede deglutir bien en un yogur. Por grageado del granulado se consigue una calidad de ingestión todavía mejor.

La simiente de lino (que se puede comprar en una tienda de productos dietéticos) se utiliza como un granulado grueso ("simiente de lino granulada") y se desengrasa p.ej. con acetona. Se puede ingerir con agua o, de manera más agradable, en un yogur y tiene un sabor a nueces.

El salvado de trigo (que se puede comprar en una tienda de productos dietéticos) es un polvo floculento, que se ingiere como la simiente de lino.

La celulosa (Synopharm GmbH, Apartado de Correos 1205, D-22882 Barsbüttel, Alemania) es asimismo un polvo fino a modo de harina, que también tiene un sabor a harina y que se puede ingerir fácilmente en estado suspendido en agua o en un yogur.

La metilcelulosa (Synopharm GmbH, Apartado de Correos D-22882 Barsbüttel, Alemania) es asimismo un polvo a modo de harina, que en agua o en un yogur se aglomera para formar trocitos pegajosos y que se puede ingerir de un modo menos agradable que la celulosa.

Experimentos a corto plazo con sustancias de lastre

20 diabéticos del tipo II, después de haberse medido por la mañana temprano el azúcar en sangre en ayunas, recibieron un desayuno de ensayo (75 g de pan blanco, 20 g de mantequilla y 40 g de mermelada o, como variante sin azúcar, 75 g de pan blanco, 20 g de mantequilla y 40 g de queso). En los días testigos se les dieron, antes del desayuno de ensayo, 75 ml de un yogur y en los días de prueba las diferentes sustancias de lastre en 75 ml de un yogur. Las dosis de sustancias de lastre fueron de 10-20 g de (una sustancia de lastre de remolacha, simiente de lino y salvado de trigo) o 3-10 g de (celulosa y metilcelulosa). Después del desayuno de ensayo se midieron los valores de azúcar en sangre a intervalos de ½ - 1 hora durante 2-4 horas. Cada experimento a corto plazo se llevó a cabo de dos a tres veces en las personas en experimentación individuales. Se indican los respectivos valores medios. En las mañanas de los experimentos, siempre y cuando fuesen tratados antidiabéticamente de otro modo, dejaron de tomar sus correspondientes medicamentos (insulina, o formulación de sulfonilurea o biguanida).

El fundamento de la evaluación es la representación gráfica de los valores de azúcar en sangre en forma de curvas. La fase de aumento del azúcar en sangre, que dura 1-2 horas, se determina planimétricamente y se considera como una medida del límite inferior de la resorción de glucosa. En la primera hora después del desayuno de ensayo, en condiciones casi de reposo en la mañana del ensayo para el diabético, a diferencia de la persona sana, la subida de la curva del azúcar en sangre, debería reflejar casi sin falsear la resorción intestinal de glucosa en la sangre. Más allá de la primera hora se inicia, también en la mayor parte de los diabéticos del tipo II, más o menos manifiestamente una respuesta a la insulina, que aplana o invierte la subida del azúcar en sangre, y en cualquier caso conduce a una correspondiente subestimación de la resorción de glucosa. En casos individuales, la curva testigo alcanza el punto de cumbre más temprano que las curvas experimentales. Entonces, la evaluación planimétrica de todas las curvas se prolonga hasta alcanzarse la cumbre de la última curva. Esto conduce a que las reducciones del azúcar en sangre se subestimen más bien que se sobreestimen. Por motivos prácticos, nosotros comparamos entre sí las fases de las curvas de subida de las curvas del azúcar en sangre en las diferentes condiciones experimentales (testigos, después de una sustancia de lastre en los posteriores experimentos también después de tomar inhibidores de alfa-glucosidasa) y calculamos a partir de esto el grado de la hipoglucemia, referido a la curva testigo. La disminución de la subida del azúcar en sangre, observada después de un tratamiento con sustancias de lastre o con otras sustancias, corresponde por lo tanto, con la presuposición de una respuesta constante de las células a la insulina en el mismo paciente, a la disminución alcanzada de la resorción de glucosa. La evaluación estadística, que es posible, a causa de las cantidades de datos, solamente en los experimentos a corto plazo, se efectúa según el ensayo t de Student en la comparación por pares.

Ejemplos típicos se muestran en las Figuras 1-3 para una sustancia de lastre de remolacha, una simiente de lino y una celulosa. Estas sustancias de lastre disminuyeron la subida del azúcar en sangre, después de una comida de ensayo, regularmente con una cierta amplitud de fluctuación, en promedio en un 30% (Tabla 2). La disminución es muy significativa ($p < 0,001$). No se puede reconocer ninguna diferencia de efecto entre la sustancia de lastre de remolacha, la simiente de lino y la celulosa. Por el contrario, el salvado de trigo no es inequívocamente eficaz (disminución del azúcar en sangre en aproximadamente un 10%). En varios casos se ensayaron diferentes dosis de las sustancias de lastre. Una división por la mitad de la dosis de 20 g de la sustancia de lastre o de la simiente de lino trajo consigo todavía un efecto de 80-90%. En el caso de la celulosa unas dosis de 5, 6 y 7 g actuaban prácticamente igual. Unas dosis de tres y 10 g consiguieron aproximadamente un 80% del efecto máximo.

Experimentos a largo plazo con sustancias de lastre

11 diabéticos del tipo II recibieron antes de las tres comidas principales en cada caso 10 g de sustancia de lastre de remolacha o 5 g de celulosa. El azúcar en sangre se determinó diariamente a las 2 horas de un desayuno individual, y en la mayor parte de los casos se determinó también el azúcar en sangre en ayunas. Una fase de observación sin sustancia de lastre antes del período de tratamiento sirve como testigo. En el caso de un tratamiento previo, los medicamentos antidiabéticos se mantuvieron inalteradamente durante la adición de la sustancia de lastre.

La Tabla 3 recopila los resultados. Después de una terapia única o complementaria con sustancias de lastre se disminuyeron en promedio el azúcar en sangre en ayunas en promedio en 4 mg/dl y el azúcar en sangre después de la comida en promedio en 35 mg/dl. En los casos de dos pacientes, que se pudieron observar durante largo tiempo (4 meses), el valor de HbA1C disminuyó en 0,6 y respectivamente 0,9%.

Efectos colaterales de las sustancias de lastre

Efectos colaterales indeseados no aparecieron en los experimentos a corto plazo y durante los experimentos a largo plazo aparecieron en 2 de los 11 pacientes, en cada caso con la sustancia de lastre de remolacha. En el caso de una paciente se llegó cada mañana (no por el mediodía ni por la noche) después de la ingestión de la sustancia de lastre, a un ardor de estómago durante 1 hora, y en el caso de otro paciente se duplicó la frecuencia de las defecaciones desde 2 hasta 4 veces por día.

Composición y evaluación del experimento con una sustancia de lastre

Las sustancias de lastre tienen un efecto antidiabético inequívoco y reproducible en cada caso individual. La fibra de lastre eficaz es la celulosa. Evidentemente, las fibras de lastre concomitantes, hemicelulosa y lignina desempeñan un cometido secundario. No está claro el motivo de porqué el salvado de trigo, a pesar de un alto contenido de celulosa, actúa sólo muy débilmente. Probablemente, las sustancias concomitantes. P.ej. la proteína contenida abundantemente (en un 15%), suprimen el efecto antidiabético. También la metilcelulosa tiene evidentemente sólo un débil efecto. Puesto que las sustancias de lastre insolubles no son desdobladas ni resorbidas en el intestino delgado y su efecto hipoglucémico en sangre se inicia a pesar de todo en el transcurso de 1 hora, ellas deben impedir la resorción de glucosa dentro del intestino. Esto sucede probablemente mediante una inhibición parcial de las amilasas que desdoblan el almidón, de lo que responde la gran similitud química de la celulosa (polímero beta-1,4-glicosídico de glucosa) y de la amilosa (polímero alfa-1,4-glicosídico de glucosa). Otros hallazgos adicionales en nuestros experimentos a corto plazo apoyan esta suposición: la celulosa no actuaba reduciendo el azúcar en sangre después de la administración de sacarosa pura (que es desdoblada y resorbida independientemente por la amilasa).

El efecto hipoglucémico en sangre de la celulosa y de las otras formulaciones investigadas de sustancias de lastre es relativamente pequeño, en promedio con un 30%. Por lo tanto las sustancias de lastre entran en cuestión como una monoterapia solamente para el tratamiento de los estadios precoces de la diabetes del tipo II. En los demás estadios de la enfermedad, éstas se pueden combinar con otros agentes antidiabéticos.

Combinación con inhibidores de alfa-glucosidasas

Los inhibidores de alfa-glucosidasas hasta ahora conocidos son sustancias similares a azúcares, que en el intestino delgado inhiben competitivamente a las alfa-glucosidasas y con esto deceleran el desdoblamiento de los disacáridos contenidos en la nutrición y de los oligosacáridos resultantes al descomponer el almidón. Nosotros utilizamos las sustancias acarbose (Glucobay®) y miglitol (Diastabol®) admitidas actualmente para la terapia. Se han desarrollado todavía otros inhibidores de alfa-glucosidasas, p.ej. voglibosa y emiglitalto, todos los cuales actúan en principio igualmente reduciendo el azúcar en sangre. Aquí se comprueba si las sustancias de lastre insolubles inhiben el efecto hipoglucémico en sangre de la acarbose y del miglitol.

Experimentos a corto plazo con inhibidores de alfa-glucosidasas y sustancias de lastre

Se investigaron 21 pacientes: en cada caso 10 de ellos recibieron respectivamente acarbose y miglitol, 1 paciente recibió primeramente acarbose y luego miglitol. La dosis individual utilizada fue de 25-100 mg. Como sustancias de lastre sirvieron lastre de remolacha (10-20 g), simiente de lino desengrasada (8-15 g), celulosa (3-10 g) y metilcelulosa (5-6 g).

Inmediatamente antes de las comidas de ensayo arriba descritas las personas en experimentación recibieron o bien a) 75 ml de un yogur (experimento testigo) o b) una sustancia de lastre en un yogur (curva de lastre) o c) una tableta de acarbose o bien miglitol y después de esto 75 ml de un yogur (curva de alfa-GH) o d) este medicamento 5 minutos antes de una ingestión de lastre en un yogur (curva de lastre más alfa-GH). Tal como se describe, antes de y durante 3 horas después de la comida de ensayo, se determinaron los valores del azúcar en sangre.

Ejemplos típicos se ilustran documentalmente en las Figuras 4 a 7. La acarbose y el miglitol aplanaban manifiestamente de manera conocida la subida del azúcar en sangre después de haber comido. Estas sustancias actuaban de manera considerablemente más fuerte que la sustancia de lastre. Una combinación de inhibidores de alfa-glucosidasas y de una sustancia de lastre aumentaba de manera relevante el efecto de ambas sustancias individuales. Este modelo

se podía observar en 24 de las 25 series de experimentos con variaciones cuantitativas. El aumento del efecto de la combinación era muy significativo en comparación con el de las sustancias individuales (Tabla 2). En promedio, la disminución de la subida posprandial del azúcar en sangre fue de $30,0 \pm 8,9\%$ mediante la sustancia de lastre a solas (a), de $48,6 \pm 17,9\%$ mediante los inhibidores de alfa-glucosidasas (b) y de $66,8 \pm 17,9\%$ mediante la combinación (c).

- 5 Las diferencias entre (a) y (c) así como entre (b) y (c) son estadísticamente significativas con una probabilidad de error en cada caso de $p < 0,001$. La superioridad de la combinación se hace todavía más manifiesta, cuando se investiga la anchura de banda del efecto (Tabla 4). Una reducción de más del 50% del azúcar en sangre se podía observar en el caso de los inhibidores de alfa-glucosidasas solamente en 18 de los 35 casos, pero en el caso de la combinación en 33 de los 35 casos. Una reducción de más del 80% no se registró con los inhibidores de alfa-glucosidasas en ninguno de los casos, pero con la combinación se registró en 7 de los 35 experimentos. En el caso del miglitol, junto a la dosis patrón recomendada de 100 mg se investigó también en 6 casos la dosis de 25 mg y 8 veces la dosis de 50 mg (Tabla 2, Figura 8). El aumento del efecto del miglitol mediante una dosis fija de una sustancia de lastre apareció en cada uno de los niveles de dosis. Mediante combinación con una sustancia de lastre se elevó el efecto de 25 mg de miglitol al nivel de 100 mg sin ninguna sustancia de lastre concomitante (Tabla 5). La combinación con la baja dosis disminuía la subida del azúcar en sangre en promedio en un 56%, y la dosis cuatro veces más alta a solas daba lugar a una disminución de 58%. En algunos casos se investigaron también diferentes dosis de acarbosa. En este contexto 25 mg más una sustancia de lastre actuaban sólo algo más débilmente que 100 mg a solas, y 50 mg más una sustancia de lastre superaban el efecto de 100 mg a solas. No se pueden reconocer diferencias entre las sustancias de lastre celulosa, lastre de remolacha y simiente de lino desengrasada en el caso del aumento del efecto de los inhibidores de alfa-glucosidasas (Tabla 2). Solamente en el caso de la metilcelulosa que no se expone en la tabla parece ser algo menor el efecto de aumento (Figura 7).

Experimentos a largo plazo con inhibidores de alfa-glucosidasas y sustancias de lastre

- 25 En 6 pacientes se midió y registró autónomamente, a lo largo de la duración del ensayo diariamente según un protocolo, el azúcar en sangre por la mañana temprano en ayunas y 2 horas después de un desayuno individual. En el caso de 2 pacientes tratados a lo largo de medio año se determinaron todos los meses también el valor de HbA1C y como muestra aleatoria el valor del azúcar en sangre después de 1 hora. Después de una fase testigo durante varias semanas con mantenimiento de la medicación previa, se efectuaron en etapas de varias semanas las fases de ensayo con las adiciones de una sustancia de lastre y de un inhibidor de glucosidasas. Antes del desayuno, de la comida del mediodía y de la cena de la noche, se tomaron primeramente acarbosa, 25-100 mg, o miglitol (25-50 mg) y luego una sustancia de lastre de remolacha (10 g) o celulosa (5 g).

- 35 La Tabla 6 recopila los resultados. En cada caso individual la sustancia de lastre y la acarbosa/el miglitol se refuerzan en el caso de una combinación. En promedio, después de un tratamiento con la combinación durante 60 días, el azúcar en sangre en ayunas se redujo en 17 mg/dl y la subida del azúcar en sangre después de haber comido se redujo en 49 mg/dl. Este valor después de 2 horas reproduce probablemente sólo de manera insuficiente la situación del metabolismo, puesto que como se conoce a partir de los ensayos a corto plazo las reducciones posprandiales del azúcar en sangre después de 1 hora son más representativas que después de 2 horas. En el caso de las mencionadas observaciones durante medio año de 2 pacientes sin tratar de otro modo, se disminuía la subida del azúcar en sangre tras 1 hora después del desayuno en finalmente 69 y respectivamente 91 mg/dl, y los valores de HbA1C disminuyeron en un 1,3% (Tabla 7).

Efectos colaterales del tratamiento con una combinación

- 45 En los experimentos a corto plazo con 100 g de acarbosa a solas, 3 de 9 pacientes señalaron trastornos abdominales durante muchas horas. En el caso del miglitol aparecieron en 4 de 9 pacientes defecaciones pastosas hasta llegar a diarreas. Con 50 mg de acarbosa (2 casos) y 50 mg de miglitol (8 casos) o bien 25 mg de miglitol (5 casos) no se podían comprobar fenómenos concomitantes inequívocos. Con todas las combinaciones de una sustancia de lastre con acarbosa o miglitol, también con las dosis de 100 mg, no aparecieron efectos colaterales en los experimentos a corto plazo. Cuando personas normales, en vez del desayuno de ensayo, recibieron 50-75 g de sacarosa después de 100 mg de acarbosa y respectivamente miglitol, aparecieron dolores de vientre y diarreas. Estos fenómenos se suavizaron manifiestamente en el caso de una combinación del inhibidor de glucosidasas con una sustancia de lastre de remolacha o con celulosa. En el caso de las observaciones a largo plazo, 4 de los 6 pacientes tratados con inhibidores de glucosidasas señalaron, especialmente después de tomar 3 veces por día 100 mg, dolores de vientre y flatulencias. Mediante adición de la sustancia de lastre de remolacha o de la celulosa desaparecieron los trastornos, pero éstos se presentaron todavía durante 14 días en forma suave en el caso de una paciente tratada con 3 veces 50 mg de miglitol. En investigaciones complementarias, cada vez 5 personas en experimentación recibieron durante 2 días 3 veces 50 mg de acarbosa o bien miglitol más 5 g de celulosa. No aparecieron fenómenos indeseados.

- 60 La razón de porqué las fibras de lastre insolubles disminuyen efectos concomitantes intestinales de los inhibidores de alfa-glucosidasas, solamente se puede suponer. Por una parte, las fibras de lastre insolubles reducen los síntomas de una motricidad intestinal aumentada, y por otra parte, mediante la inhibición de las amilasas se forman menos disacáridos, que conducirían a irritaciones en el intestino grueso.

65

Resumen y evaluación de los experimentos con combinaciones

Mediante la combinación de inhibidores de alfa-glucosidasas y de sustancias de lastre insolubles se consigue un progreso esencial en la terapia de la diabetes del tipo II. El efecto de los inhibidores de glucosidasas es aumentado en más de un tercio, por lo que la subida del azúcar en sangre después de haber comido es reducida en promedio en casi un 70%. Esto significa en un caso individual, p.ej. en un diabético con un azúcar en sangre de 120 mg/dl y con una subida del azúcar en sangre posprandial máxima hasta 220 mg/dl, que ésta es disminuida a 150 mg/dl mediante la terapia con una combinación. Éste es un valor en el intervalo normal superior.

Puesto que el efecto hipoglucémico en sangre se debe a una inhibición de la resorción para hidratos de carbono en el intestino delgado, el diabético tratado ahorra de esta manera insulina, se recupera su producción de insulina, y disminuye la resistencia a la insulina, como se puede interpretar en los experimentos a largo plazo con el azúcar mañanero en ayunas decreciente. A esta influencia extremadamente positiva sobre la evolución de la enfermedad no se oponen efectos colaterales relevantes (como en el caso de los otros antidiabéticos). La frecuencia de efectos concomitantes indeseados en el caso de una terapia con glucosidasas a solas, retrocede con la combinación desde aproximadamente 50% hasta 5%. A causa de la reducción de la dosis desde 100 hasta 50 mg se debilita adicionalmente la intensidad de estos fenómenos concomitantes, por lo que éstos son tolerados sin problemas por los pocos pacientes afectados.

Desde el punto de vista de la practicabilidad terapéutica, la celulosa es la sustancia de lastre ideal. Está disponible como sustancia pura, es fácilmente suspendible en líquidos, es neutro en cuanto al sabor, es eficaz en unas cantidades de 3-7 g deglutibles sin problemas y además es barato. Según la opinión unánime de diabetólogos de primer orden en Europa y en los EE.UU. aproximadamente la mitad de los diabéticos del tipo II son ajustados insuficientemente con una terapia con tabletas. Con la nueva terapia conforme al invento, podrían ser tratados la mayor parte de estos pacientes.

TABLA 1

Contenido de sustancias de lastre por 100 g de las formulaciones de sustancias de lastre investigadas

(según los datos de los fabricantes)*

	Celulosa	Hemicelulosa	Lignina	Pectina
Lastre de remolacha	24 g	24 g	4 g	31 g
Simiente de lino **	7 g	13 g	3 g	24 g
Salvado de trigo	21 g	22 g	8 g	--
Celulosa	99 g	--	--	--
Metilcelulosa	99 g***	--	--	--

* El resto consiste en proteínas, grasas, azúcares y minerales

** Mediante tratamiento con acetona se redujo el contenido de grasas del granulado de semillas de lino de un 40 a un 14%

*** Celulosa modificada artificialmente

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 266 494 T3

TABLA 2

Disminución de la subida del azúcar en sangre después de un desayuno de ensayo por medio de las sustancias de lastre: lastre de remolacha (RB), simiente de lino (LS) y celulosa (CL) o/y los inhibidores de alfa-glucosidasa acarbosa (AB) y miglitol (MG)

5

	Paciente	Tratamiento		Hipoglucemia en sangre		
		Lastre	Alfa-GH	Lastre	Alfa-GH	Lastre + Alfa-GH
10	H.J.	RB 20 g	AB 100 mg	18%	41%	57%
	S.W.(n*)	RB 20 g	AB 100 mg	40%	63%	81%
	S.W.(zf**)	RB 20 g	AB 100 mg	45%	56%	78%
	T.W.	FB 20 g	AB 100 mg	46%	65%	84%
15	J.K.(n*)	RB 20 g	AB 100 mg	4%	6%	65%
	J.K.(zf**)	RB 20 g	AB 100 mg	27%	55%	60%
	F.J.	RB 20 g	AB 100 mg	17%	39%	60%
	H.E.	RB 20 g	AB 50 mg	31%	42%	50%
20	F.J.	RB 20 g	AB 100 mg	19%	24%	53%
	S.A.	RB 20 g	MG 100 mg	40%	60%	82%
	W.U.	LS 15 g	AB 100 mg	28%	63%	68%
	S.W.	LS 15 g	AB 100 mg	51%	58%	60%
25	K.F.	LS 15 g	MG 50 mg	24%	33%	42%
	S.A.	LS 15 g	MG 25 g	46%	27%	68%
	S.A.	LS 15 g	MG 100 mg	46%	80%	90%
	A.C.	CL 6 g	AB 50 mg	28%	50%	76%
30	A.C.	CL 6 g	AB 100 mg	28%	59%	82%
	S.M.	CL 6 g	MG 50 mg	19%	40%	75%
	W.H.	CL 6 g	MG 50 mg	17%	37%	50%
	M.S.	CL 6 g	MG 50 mg	28%	62%	73%
35	S.W.	CL 7 g	MG 25 mg	33%	47%	70%
	S.W.	CL 7 g	MG 50 mg	33%	62%	74%
	S.W.	CL 7 g	MG 100 mg	33%	59%	93%
	P.J.	CL 6 g	MG 25 mg	22%	12%	35%
	P.J.	CL 6 g	MG 50 mg	22%	25%	57%
40	P.J.	CL 6 g	MG 100 mg	22%	32%	64%
	B.A.	CL 6 g	MG 25 mg	36%	53%	60%
	B.A.	CL 6 g	MG 50 mg	36%	59%	69%
	B.A.	CL 6 g	MG 100 mg	36%	66%	74%
45	S.A.	CL 6 g	MG 25 mg	30%	49%	70%
	S.A.	CL 6 g	MG 100 mg	30%	75%	89%
	F.J.	CL 6 g	MG 25 mg	27%	24%	35%
	F.J.	CL 6 g	MG 100 mg	27%	34%	63%
50	B.W.	CL 6 g	MG 50 mg	30%	71%	70%
	B.W.	CL 6 g	MG 100 mg	30%	73%	58%
	Valores medios			30,0%	48,6%	66,8%
55				±8,9	±17,9	±15,0

* n= desayuno de ensayo normal

* zf = desayuno de ensayo sin azúcar

60

65

ES 2 266 494 T3

TABLA 3

Efecto a largo plazo de una sustancia de lastre de remolacha y celulosa

5	Paciente	Terapia concomitante	antes de BS		BS	Duración después de BS (días)	Azúcar en sangre (mg/dl)	
			NBZ**	ppBZ***			NBZ	ppBZ
10	KP	-	-	135	RB	120	-	104
	B.R.	-	-	159	RB	120	-	105
	H.E.	-	145	164	RB	13	137	138
	S.E.	-	122	181	RB	22	120	151
15	G.W.	GB,MF	139	175	RB	28	134	110
	G.T.	GP	-	161	RB	14	-	106
	P.E.	GP	133	155	RB	15	131	119
	H.J.	Insulina	164	216	RB	10	158	192
20	S.H.	GP,MF	181	200	RB	7	182	177
	L.S.	-	140	185	CL	14	136	170
	G.R.	MG	118	175	CL	42	116	148
	Valores medios		143	173			139	138

* BS = sustancia de lastre

** NBZ = azúcar en sangre en ayunas

*** ppBZ = azúcar en sangre a las 2 horas después del desayuno

GB = glibornurida

GP = glimepirida

MF = metformina

MG = miglitol

RB = sustancia de lastre de remolacha

CL = celulosa

TABLA 4

Efectividad de los inhibidores de alfa-glucosidasas. Comparación de la monoterapia con la terapia con una combinación de inhibidores de glucosidasas más una sustancia de lastre. Resultado de 35 experimentos a corto plazo

45	Disminución del azúcar posprandial	Alfa-GH *	Alfa-GH más BS **
50	>40%	23	34
	>50%	18	33
	>60%	10	23
	>70%	4	13
	>80%	0	7

* Alfa-GH = inhibidor de alfa-glucosidasas

** BS = sustancia de lastre

ES 2 266 494 T3

TABLA 5

Comparación de efectos de 25 mg de miglitol más una sustancia de lastre y de 100 mg de miglitol a solas

5	Paciente	Sustancia de lastre	Hipoglucemia en sangre	
			MG 25 más BS	MG 100
10	S.A.	LS	68%	80%
	S.W.	CL	70%	59%
	P.J.	CL	35%	32%
	B.A.	CL	60%	66%
	S.A.	CL	70%	75%
15	F.J.	CL	35%	34%
	Valores medios		56,3%	57,7%

MG = miglitol

BS = sustancia de lastre

LS = simiente de lino

CL = celulosa

TABLA 6

Efecto a largo plazo de la combinación de una sustancia de lastre con inhibidores de alfa-glucosidasas

30	Pac.	Terapia concomitante	Testigo		BS	BS más Alfa-GH		nBZ*	ppBZ**
			nBZ	ppBZ		Alfa-GH	Duración (días)		
35	H.J.	Insulina	164	216	RB 10 g	AB 100	14	151	167
	P.E.	GP	133	155	RB 10 g	AB 50	14	130	107
	S.H.	GP,MF	187	200	RB 10 g	AB 50	8	166	162
			187	200	RB 10 g	AB 100	14	147	142
40	G.R.	-	118	175	CL 5 g	MG 50	42	116	148
	L.S.	-	140	185	CL 5 g	MG 50	150	115	126
	A.C.	-	128	168	CL 5 g	AB 25	178	110	104
	Valores medios		151	186			60	134	137

* nBZ = azúcar en sangre en ayunas (mg/dl)

** ppBZ = azúcar en sangre a las 2 horas después del desayuno (mg/dl)

BS = sustancia de lastre

Alfa-GH = inhibidor de alfa-glucosidasas

GP = glimepirida

MF = metformina

RB = sustancia de lastre de remolacha

CL = celulosa

AB 50,100 = acarbosa 50 y 100 mg

MG 25, 50 = miglitol 25 y 50 mg

TABLA 7

Terapia a largo plazo durante seis meses con celulosa (CL) más acarbosa (AB) o miglitol (MG)

	A.C.*		L.S.**	
	pp.BZ*** (mg/dl)	HbA1C (%)	pp.BZ*** (mg/dl)	HbA1C (%)
antes de la terapia	194	7,1	222	7,9
después de 1 mes	140	6,9	161	7,8
después de 3 meses	132	6,1	146	7,0
después de 5-6 meses	125	5,8	131	6,6

- * 3 x 25 mg de AB + CL (6 meses)
 ** 3 x 50 mg de MG + CL (5,5 meses)
 *** glucosa en sangre posprandial 1 hora después del desayuno (valor medio de 3 días)

20 *Leyendas de las Figuras 1-8*

- Fig. 1: Efecto de la sustancia de lastre de remolacha.
 H.E., diabetes del tipo II, 64 años, de lo contrario tratado con glimepirida (formulación de sulfonilurea).
 Curva de azúcar en sangre después del desayuno de ensayo y 10 o bien 20 g de la sustancia de lastre de remolacha (RB), curva testigo sin sustancia de lastre. El azúcar en sangre en ayunas está normalizado a 110 mg/dl (valores medidos 106-115 mg/dl).
- Fig. 2: Efecto de la simiente de lino.
 S.W., diabetes del tipo II, 67 años, sin tratar.
 Curvas de azúcar en sangre después del desayuno de ensayo y 10 o bien 20 g de simiente de lino desengrasada (LS). El azúcar en sangre en ayunas está normalizado a 120 mg/dl (valores medidos 112-124 mg/dl)
- Fig. 3: Efecto de la celulosa.
 S.W., diabetes del tipo II, 67 años, sin tratar.
 Curvas de azúcar en sangre después del desayuno de ensayo y 5 o bien 7 g de celulosa (CL).
- Fig. 4: Efecto de una combinación de sustancia de lastre de remolacha y acarbosa.
 H.J., diabetes del tipo II, 59 años, de lo contrario tratado con insulina.
 Curvas de azúcar en sangre después de 20 g de sustancia de lastre de remolacha (RB), 100 mg de acarbosa (AB) y acarbosa más sustancia de lastre de remolacha (AB + RB).
 El azúcar en sangre en ayunas está normalizado a 100 mg/dl (valores medidos 98-114 mg/dl)
- Fig. 5: Efecto de una combinación de simiente de lino y miglitol.
 S.A., diabetes del tipo II, 67 años, de lo contrario tratado con glibenclamida.
 Curvas de azúcar en sangre después de 15 g de simiente de lino desengrasada (LS), 50 mg de miglitol (MG) y miglitol más simiente de lino (MG + LS).
 El azúcar en sangre en ayunas está normalizado a 130 mg/dl (valores medidos 122-135 mg/dl)
- Fig. 6: Efecto de una combinación de celulosa y acarbosa
 A.C., diabetes del tipo II, 60 años, sin tratar.
 Curvas de azúcar en sangre después de 6 g de celulosa (CL), 50 mg de acarbosa (AB) y acarbosa más celulosa (AB + CL).
 El azúcar en sangre en ayunas está normalizado a 120 mg/dl (valores medidos 113-125 mg/dl).

ES 2 266 494 T3

Fig. 7: Efecto de una combinación de metilcelulosa y acarbosa.

M.T., diabetes del tipo II, 67 años, sin tratar.

5 Curvas de azúcar en sangre después de 6 g de metilcelulosa (MC), 50 mg de acarbosa (AB) y acarbosa más metilcelulosa (AB + MC).

El azúcar en sangre en ayunas está normalizado a 100 mg/dl (valores medidos 100-113 mg/dl).

10 Fig. 8: Efecto de una combinación con diferentes dosis de un inhibidor de glucosidasas.

P.J., diabetes del tipo II, 59 años, de lo contrario tratado con insulina.

15 Curvas de azúcar en sangre después de dosis individuales de 37,5 mg o bien 100 mg de miglitol (MG) y después de la combinación de 37,5 mg de MG con 6 g de celulosa (MG 37,5 mg de MG + CL) o 100 g de miglitol con 6 g de celulosa (MG 100 mg + CL).

El azúcar en sangre en ayunas está normalizado a 110 mg/dl (valores medidos 102-126 mg/dl).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Agente para el tratamiento de la diabetes mellitus, **caracterizado** porque comprende por lo menos una sustancia de lastre vegetal con una alta proporción de sustancias fibrosas insolubles, en combinación con por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasas.
2. Agente de acuerdo con la reivindicación 1, destinado al tratamiento de la diabetes mellitus del tipo II.
3. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque la sustancia de lastre contiene una proporción de preferiblemente más que 20 g por 100 g de sustancias fibrosas insolubles.
4. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque por cada dosis individual contiene de aproximadamente 2,5 g a aproximadamente 10 g de fibras insolubles.
5. Agente para el tratamiento de la diabetes mellitus, **caracterizado** porque comprende por lo menos una sustancia de lastre vegetal con una alta proporción de sustancias fibrosas insolubles, destinada a la ingestión inmediatamente antes o después de la ingestión de un inhibidor de alfa-glucosidasas.
6. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque contiene por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasas, preferiblemente seleccionado entre acarbosa, miglitol, voglibosa y emiglitalo.
7. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque contiene por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasa seleccionado entre acarbosa y miglitol en una cantidad de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 mg.
8. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque por lo menos una de las sustancias de lastre contenidas es una sustancia de lastre vegetal, que se había obtenido a partir de un fruto con azúcar.
9. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque por lo menos una de las sustancias de lastre es una sustancia de lastre, que se había obtenido a partir de un fruto de remolacha.
10. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque por lo menos un agente que contiene una sustancia de lastre de remolacha se presenta en forma de un granulado, un polvo, una galleta o como un granulado gageado.
11. Agente de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado** porque comprende acarbosa y/o miglitol o bien otros inhibidores de alfa-glucosidasas, que se presentan preferiblemente en forma de tabletas.
12. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque éste contiene una sustancia de lastre de remolacha en una cantidad de aproximadamente 5 g a aproximadamente 30 g, preferiblemente de alrededor de 10 g a alrededor de 20 g.
13. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque éste contiene como sustancias de lastre celulosa, hemicelulosa (pentosanos) y lignina.
14. Agente para el tratamiento de la diabetes mellitus, **caracterizado** porque comprende celulosa en combinación con por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasas.
15. Agente de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado** porque la celulosa, por una parte, y inhibidor de alfa-glucosidasas, por otra parte se presentan en formulaciones separadas.
16. Agente de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, **caracterizado** porque una formulación que contiene celulosa está destinada para su ingestión en una conexión próxima en el tiempo después de la ingestión de un agente que contiene por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasas.
17. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 16, **caracterizado** porque se confecciona como formulación combinada, realizándose que una primera formulación contiene celulosa y una segunda formulación contiene por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasas.
18. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 17, **caracterizado** porque la celulosa se presenta en forma de polvo.
19. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 18, **caracterizado** porque la formulación que contiene celulosa se confecciona como un polvo o una tableta para mascar en común con un agente aglutinante.
20. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 19, **caracterizado** porque por cada dosis contiene una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 g de celulosa.

ES 2 266 494 T3

21. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 20, **caracterizado** porque por cada dosis contiene por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasa seleccionado entre acarbosa y miglitol en una cantidad entre aproximadamente 10 y aproximadamente 200 mg.

5 22. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 21, **caracterizado** porque contiene por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasas, preferiblemente seleccionado entre acarbosa, miglitol, voglibosa y emiglitalo.

23. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 14 a 22, **caracterizado** porque por cada dosis contiene una cantidad de aproximadamente 3 a 10 g de celulosa.

10 24. Agente para el tratamiento de la diabetes mellitus, en particular de la diabetes del tipo II, **caracterizado** porque éste contiene celulosa en una cantidad por dosis de aproximadamente 3 a 10 g.

15 25. Agente de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque éste contiene celulosa en lo esencial en forma pura.

26. Agente de acuerdo con la reivindicación 24 ó 25, **caracterizado** porque éste contiene un derivado de celulosa y por lo menos un inhibidor de alfa-glucosidasas, que pueden presentarse en combinación en una formulación o encada caso en formulaciones separadas.

20 27. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 26, **caracterizado** porque éste contiene simientes de lino desengrasadas, preferiblemente en una dosis de 10 g-20 g como sustancia de lastre.

25 28. Agente de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27, **caracterizado** porque por lo menos la sustancia de lastre está destinada a la ingestión inmediatamente antes o después de una comida.

30

35

40

45

50

55

60

65

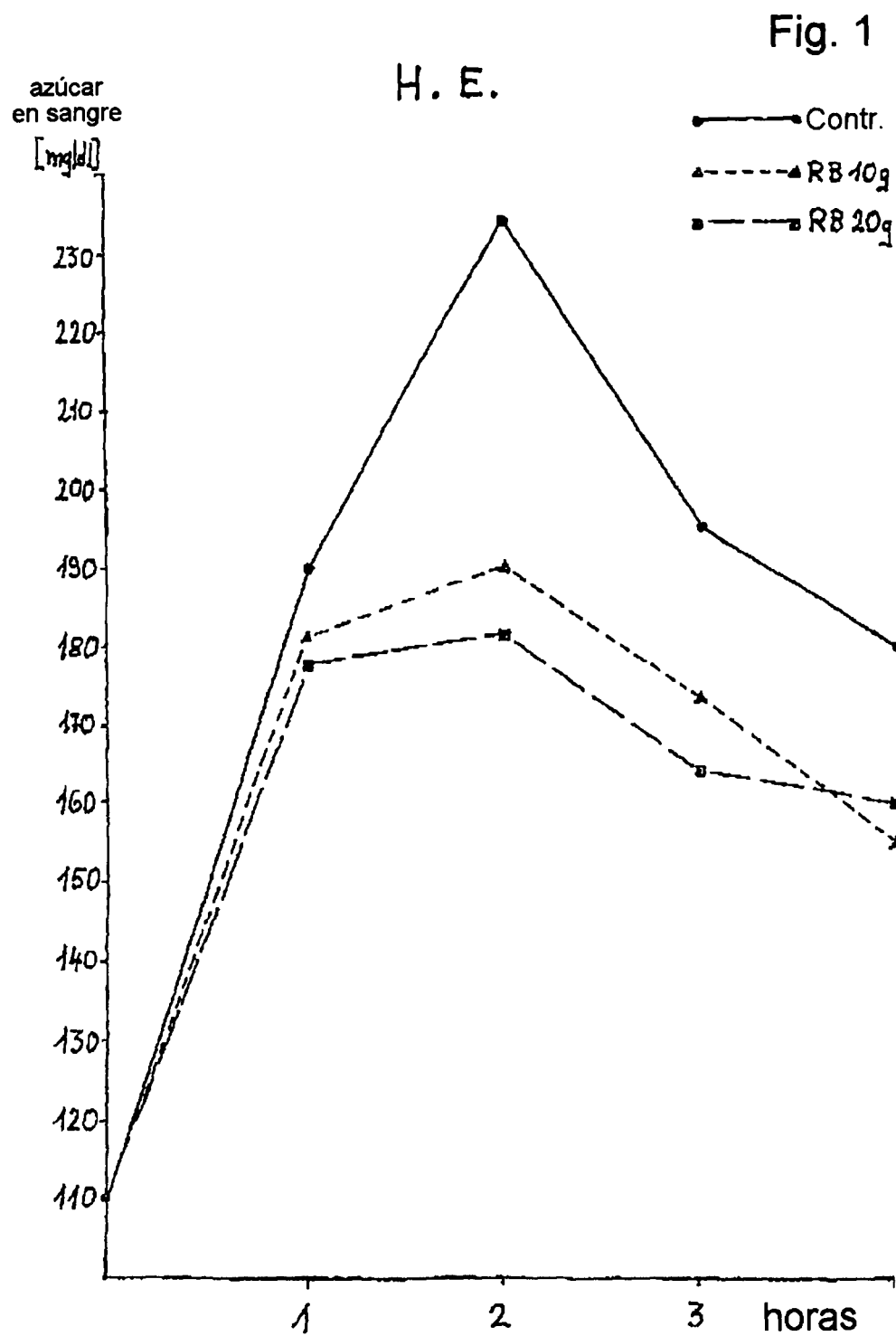


Fig. 2

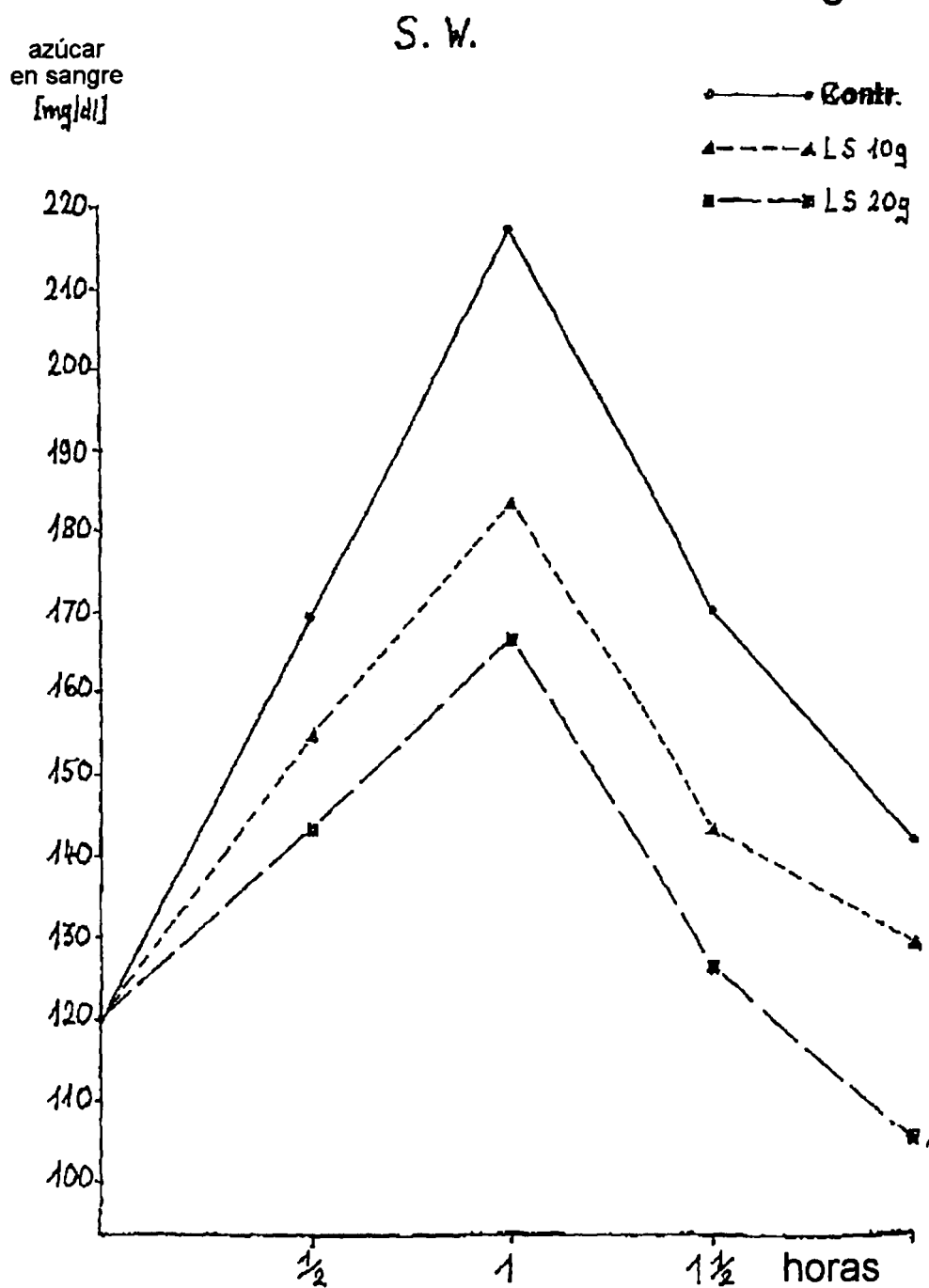


Fig. 3

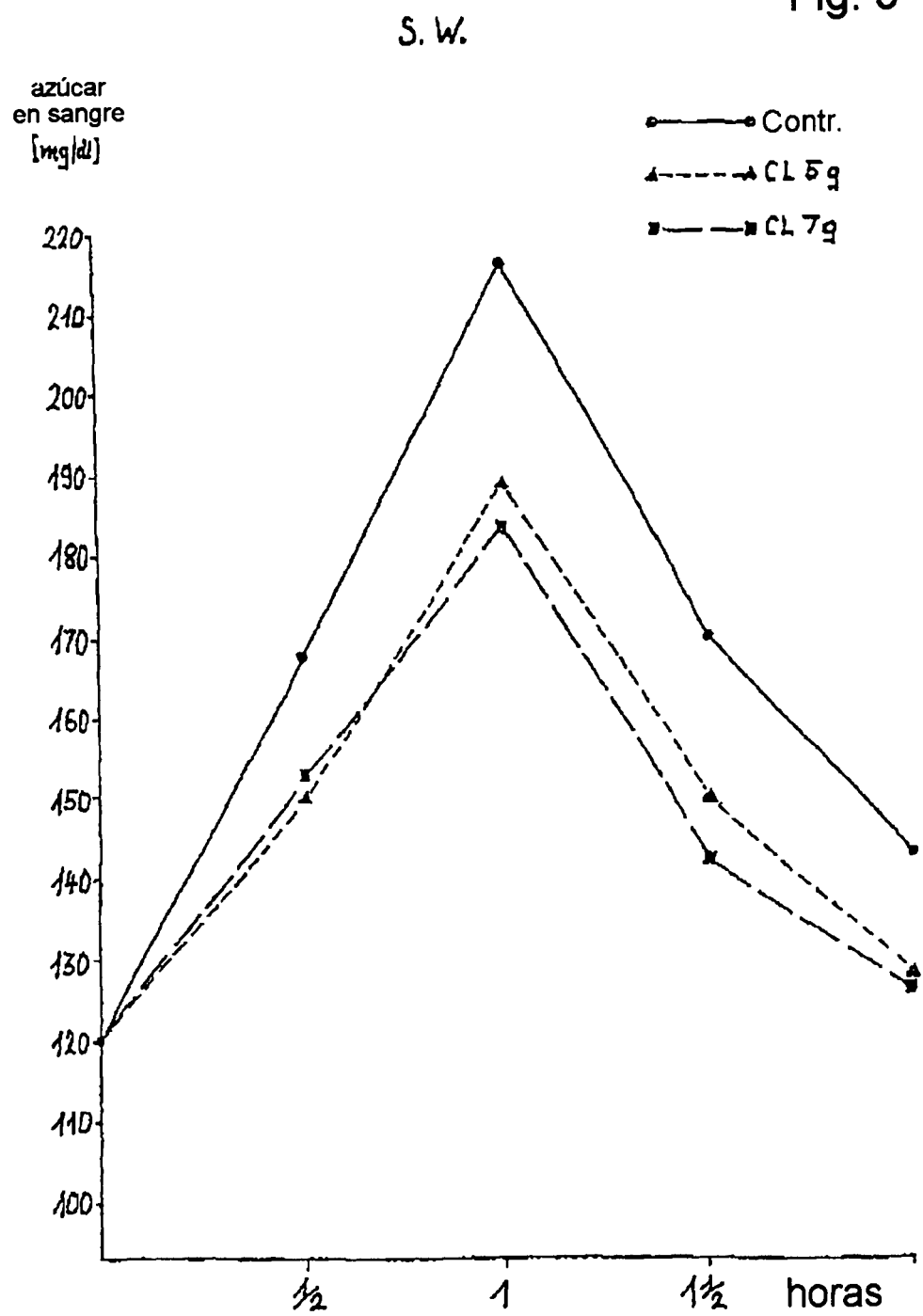


Fig. 4

H.J.

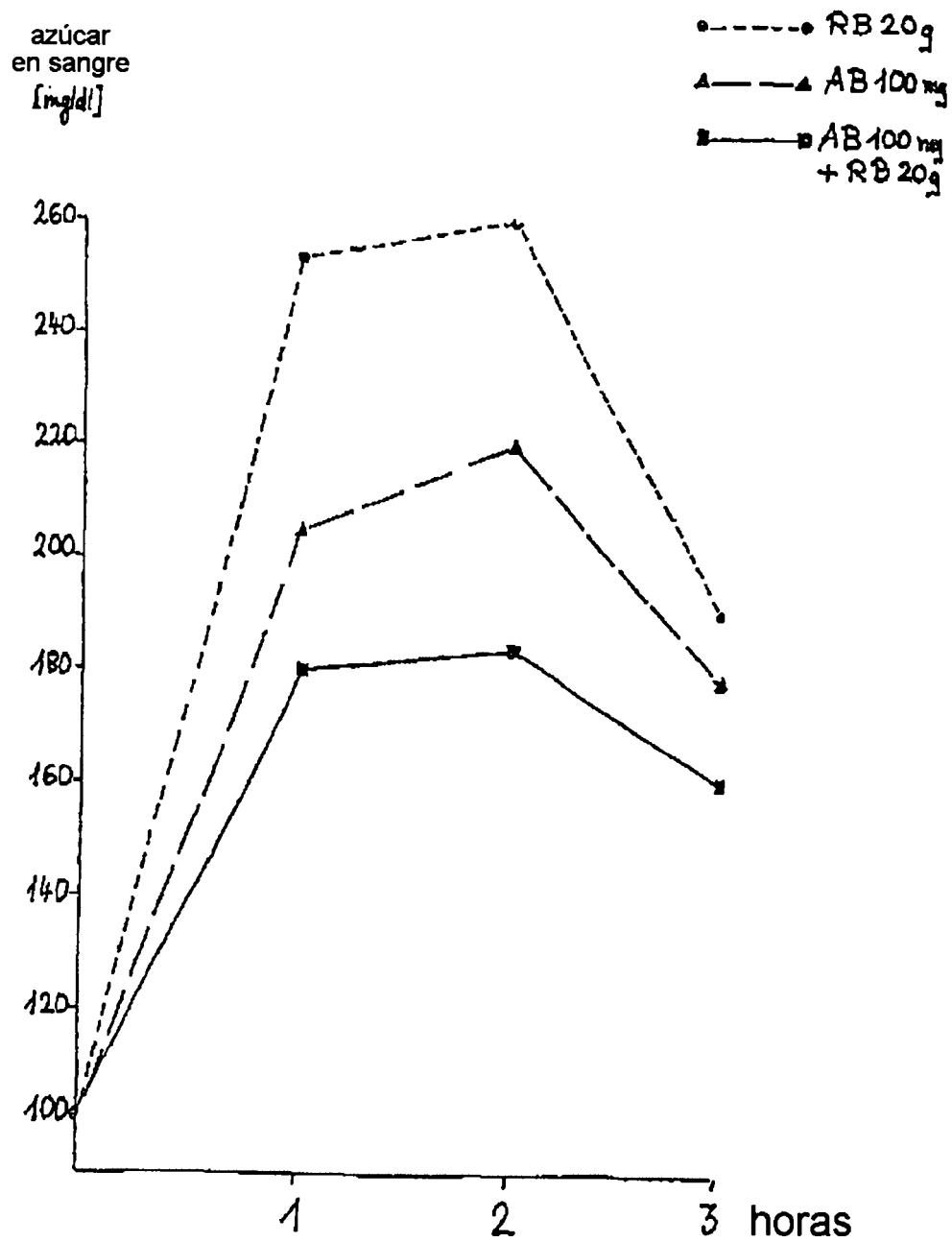


Fig. 5

S. A.

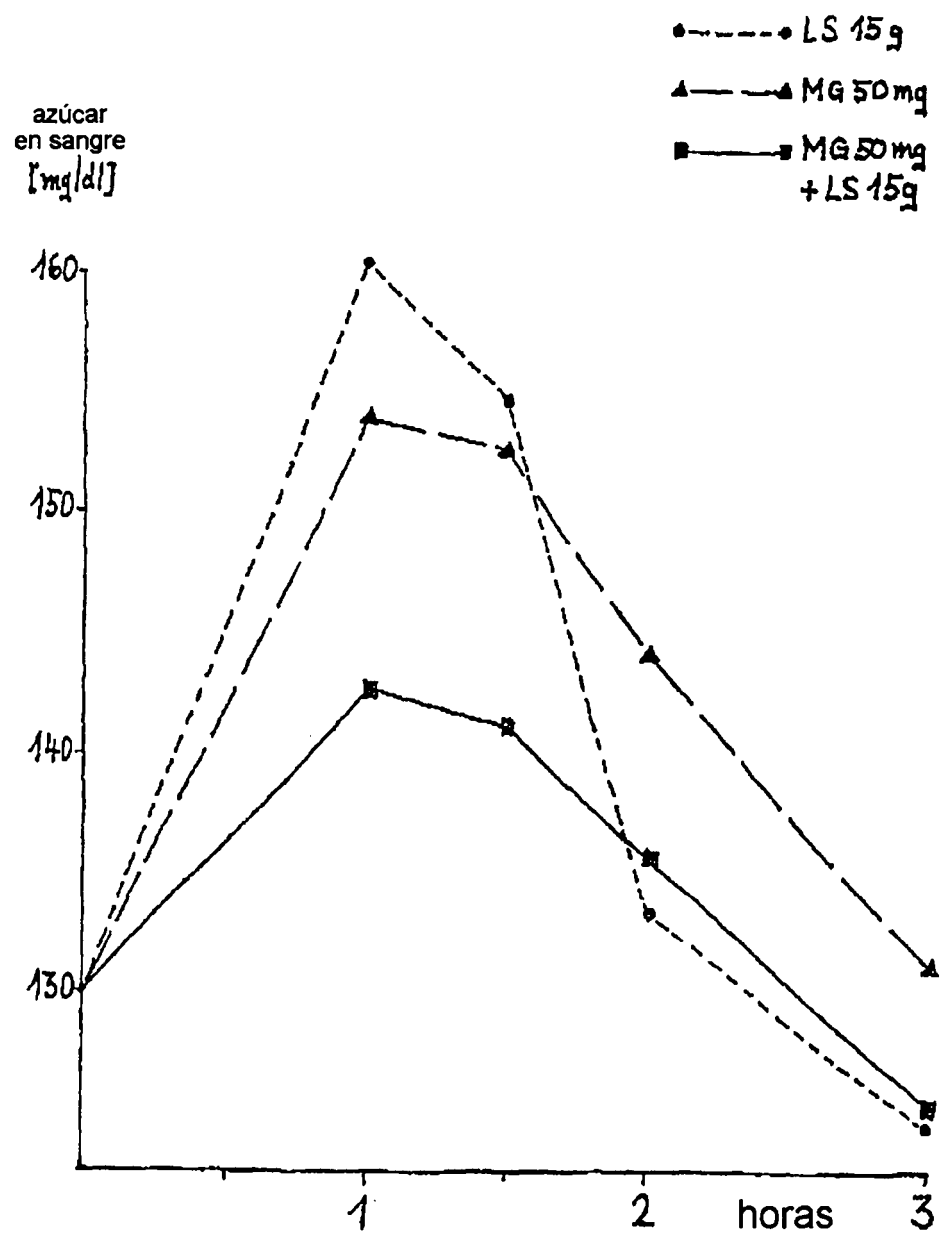


Fig. 6

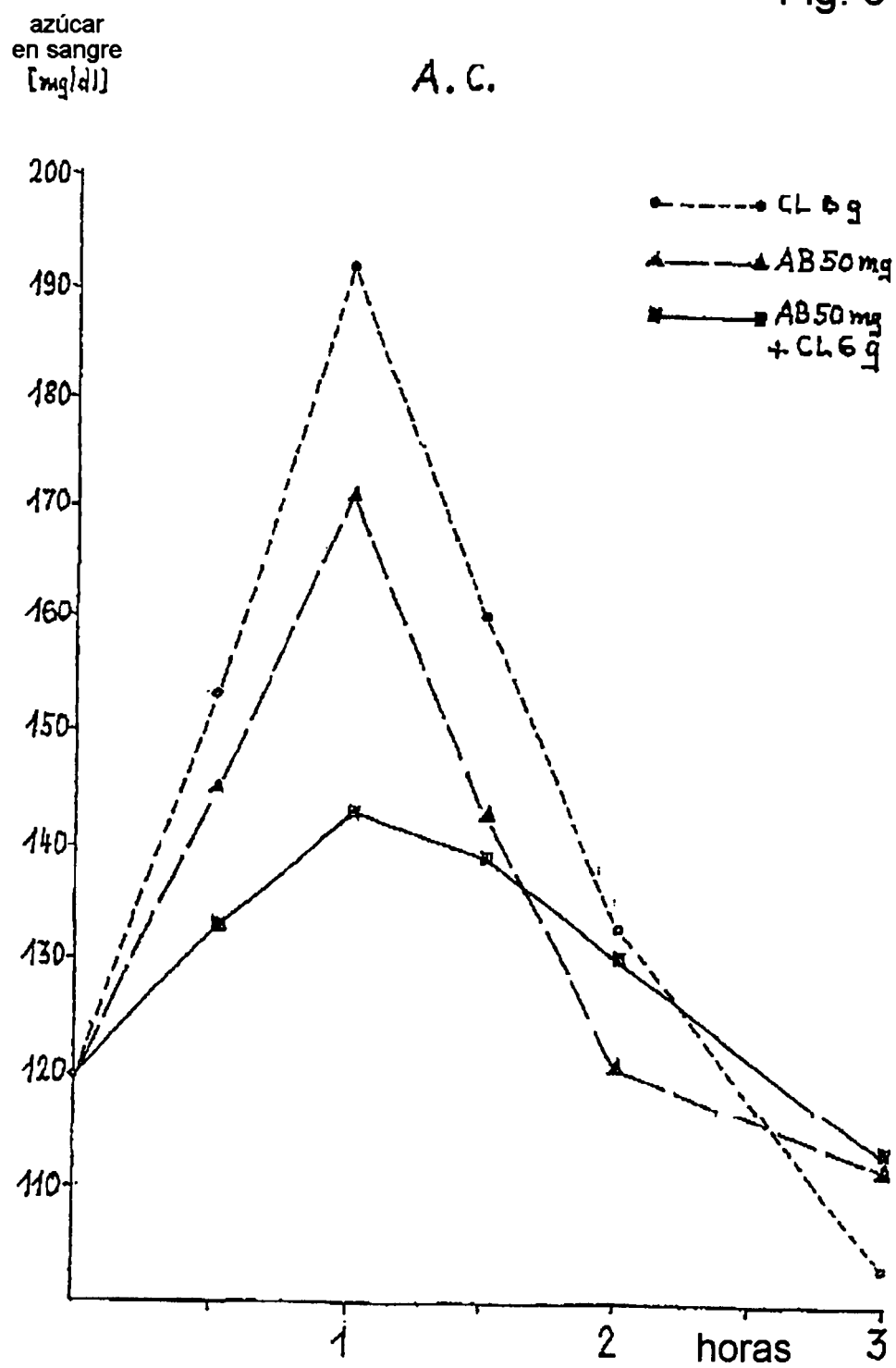


Fig. 7

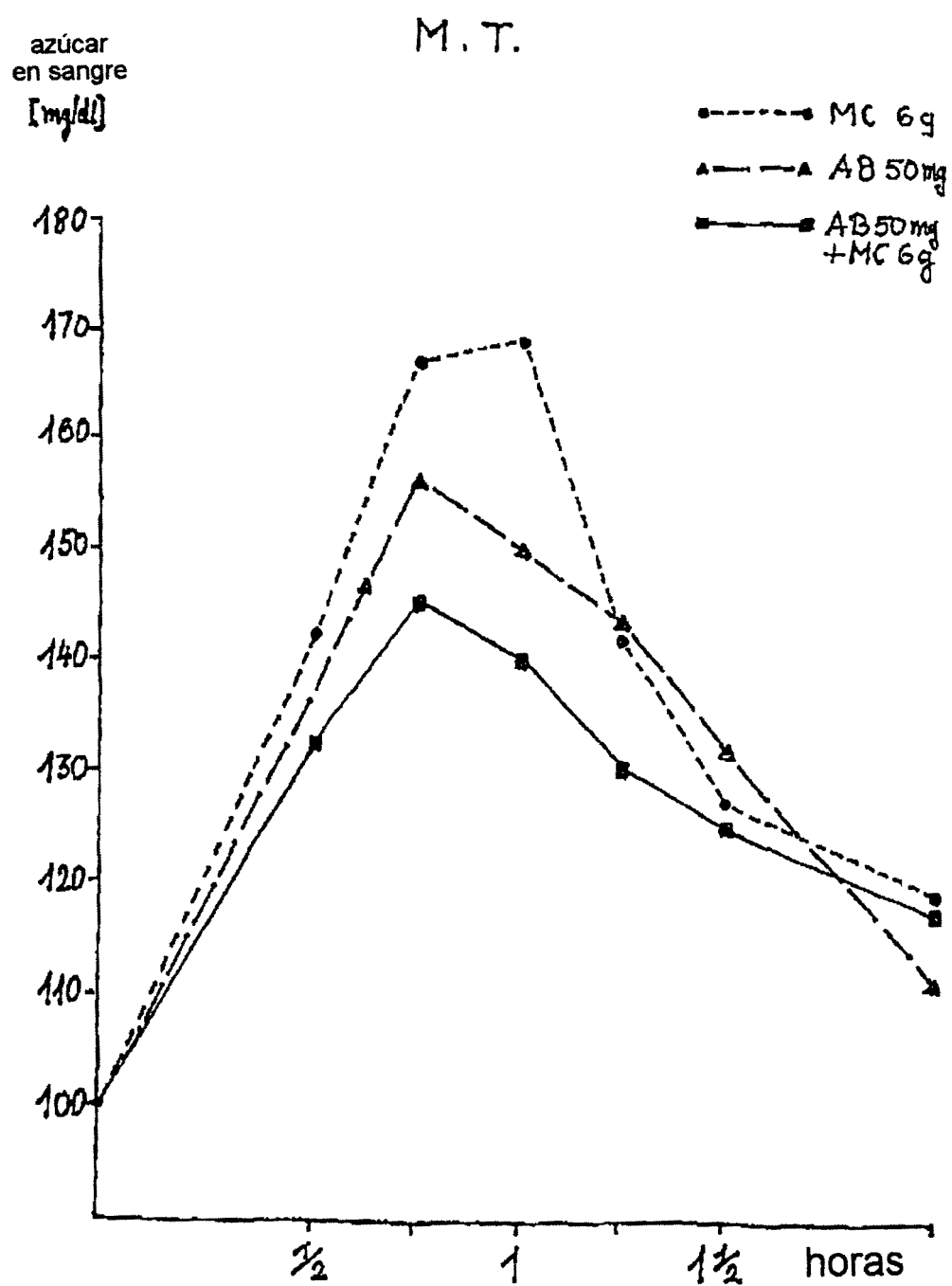


Fig. 8

P.J.

