

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 949 047**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A23L 33/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2016** **PCT/CN2016/106607**
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017** **WO17084631**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2016** **E 16865806 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023** **EP 3378481**

54 Título: **Compuesto o composición para prevenir o tratar la infiltración grasa del páncreas**

30 Prioridad:

19.11.2015 US 201562257707 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2023

73 Titular/es:

JACOB BIOTECHNOLOGY LTD. (100.0%)
No. 155, Xingshun St.
Wenshan Dist., Taipei City 116064, TW

72 Inventor/es:

HU, OLIVER YOA-PU;
HO, HSIN-TIEN;
WU, YUNG-EN y
TANG, HSI-HUI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 949 047 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

Compuesto o composición para prevenir o tratar la infiltración grasa del páncreas

5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. N.º 62/257.707, depositada el 19 nov. 2015.

10 CAMPO

[0002] La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para su uso en la prevención o el tratamiento del páncreas graso o para mejorar una enfermedad del páncreas causada por el páncreas graso.

15 FONDO

[0003] El páncreas es un órgano con funciones tanto exocrinas como endocrinas en el cuerpo humano. La parte exocrina incluye los acinos, que segregan diversas enzimas digestivas. La parte endocrina incluye los islotes pancreáticos, que segregan hormonas, como la insulina, etc., y tienen un efecto muy importante en el mantenimiento del nivel de glucosa en sangre. La acumulación de grasa en el páncreas puede afectar a sus funciones y provocar una enfermedad del páncreas, diabetes mellitus u otros trastornos relacionados. En concreto, la diabetes mellitus es una enfermedad causada por un metabolismo anormal de la glucosa. Existen dos tipos de diabetes mellitus: la no insulín dependiente o de tipo adulto, también conocida como diabetes mellitus de tipo II; y la insulín dependiente o de tipo infantil, también conocida como diabetes mellitus de tipo 1. En general, la diabetes mellitus tipo II suele darse en adultos, está muy asociada a la obesidad y puede controlarse con ejercicio, dieta y medicamentos adecuados; mientras que los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo I son en su mayoría niños y adolescentes, que no pueden producir suficiente insulina en el interior del organismo y deben administrarse insulina mediante inyecciones para mantener la vida.

[0004] Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de encontrar principios eficaces para reducir eficazmente el contenido de grasa pancreática en un sujeto y mejorar los trastornos relacionados.

RESUMEN

[0005] La presente invención divulga que uno o más compuestos tienen la eficacia de reducir el contenido de grasa pancreática, prevenir o tratar el páncreas graso, o mejorar una enfermedad pancreática causada por el páncreas graso, en un sujeto, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en eriodictiol, mentol, sucralosa, manitol, sacarina, y cualquier combinación de los mismos.

[0006] Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en la reducción de un contenido de grasa pancreática, la prevención o el tratamiento del páncreas graso, o la mejora de una enfermedad del páncreas causada por el páncreas graso, en un sujeto.

[0007] En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en mentol, manitol, eriodictiol, sucralosa y cualquier combinación de los mismos.

[0008] En algunas formas de realización, el compuesto es: (1) una combinación de mentol, manitol y eriodictiol; (2) una combinación de manitol y eriodictiol; (3) una combinación de manitol y sucralosa; (4) una combinación de eriodictiol y sucralosa; (5) una combinación de mentol y manitol; o (6) una combinación de eriodictiol, manitol y sucralosa.

[0009] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles para prevenir o tratar el páncreas graso, o para mejorar una enfermedad del páncreas causada por el páncreas graso. En algunas formas de realización, la enfermedad del páncreas o los trastornos relacionados incluyen enfermedades del páncreas graso alcohólico y enfermedades del páncreas graso no alcohólico, en las que las enfermedades del páncreas graso alcohólico incluyen, pero no se limitan a, esteatopancreatitis grasa alcohólica y pancreatitis alcohólica, y las enfermedades del páncreas graso no alcohólico incluyen, entre otras, la esteatopancreatitis grasa no alcohólica, la lipomatosis pancreática, la esteatosis pancreática, el páncreas graso, la pseudohipertrofia lipomatosa del páncreas, la sustitución grasa del páncreas y la infiltración grasa del páncreas (Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 8, 169-177 (2011); World. J Gastroenterol. 2006 Dec 14; 12(46): 7421-7427; y Alcohol Clin Exp Res. 1982 Winter; 6(1):117-21).

[0010] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden fabricarse en un medicamento, un aditivo alimentario o un alimento saludable.

[0011] En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición, que comprende una combinación de dos o más compuestos cualesquiera seleccionados del grupo que consiste en eriodictiol, mentol, sucralosa, manitol y sacarina.

[0012] En algunas formas de realización, la composición de la presente invención comprende una combinación de dos o más compuestos cualesquiera seleccionados del grupo que consiste en mentol, manitol, eriodictiol y sucralosa.

[0013] En algunas formas de realización, la composición de la presente invención comprende una combinación seleccionada del grupo que consiste en (1) una combinación de mentol, manitol y eriodictiol; (2) una combinación de manitol y eriodictiol; (3) una combinación de manitol y sucralosa; (4) una combinación de eriodictiol y sucralosa; (5) una combinación de mentol y manitol; y (6) una combinación de eriodictiol, manitol y sucralosa.

[0014] La presente invención también divulga que uno o más de los compuestos descritos en el presente documento tienen la eficacia de regular las funciones pancreáticas, en particular reduciendo la disfunción pancreática debida a la acumulación de grasa, por ejemplo, contra la resistencia a la insulina y reduciendo la glucosa en sangre.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN

[0015] A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por aquellos con conocimientos ordinarios en la técnica a la que pertenece esta invención.

[0016] El término "un/una", tal como se utiliza aquí, se refiere a al menos uno (uno o más) en cantidad, a menos que se especifique lo contrario.

[0017] La presente invención divulga que uno o más de los compuestos descritos anteriormente tienen los efectos de reducir el contenido de grasa pancreática, prevenir o tratar el páncreas graso, o mejorar una enfermedad pancreática causada por el páncreas graso. Por lo tanto, la presente invención proporciona el compuesto recitado (s) para su uso en la reducción de un contenido de grasa pancreática, prevenir o tratar el páncreas graso, o mejorar una enfermedad del páncreas causada por el páncreas graso. La presente invención también proporciona una composición para su uso en la reducción de un contenido de grasa pancreática, la prevención o el tratamiento del páncreas graso, o la mejora de una enfermedad pancreática causada por el páncreas graso en un sujeto.

[0018] Tal como se utiliza en el presente documento, "contenido de grasa pancreática" se refiere a la cantidad de grasa que se acumula en el páncreas de un sujeto, incluidos los lípidos generalizados, como los triglicéridos (TG), el colesterol, etc. Como se utiliza en el presente documento, "reducir el contenido de grasa pancreática" se refiere generalmente a reducir la cantidad anormal de grasa pancreática en un sujeto a un nivel normal o a un nivel cercano al normal, y también puede referirse a la comparación del mismo sujeto antes y después de tomar el medicamento, en la que la cantidad de grasa pancreática en el cuerpo del sujeto después de tomar el medicamento es menor que la del sujeto antes de tomar el medicamento. El nivel normal del contenido de grasa pancreática puede obtenerse mediante la evaluación por medición y recogida del contenido de grasa pancreática en un grupo de sujetos normales. Por ejemplo, para una población, la cantidad de un nivel normal de grasa pancreática representa el 3% del peso del páncreas; cuando el peso de la grasa en el páncreas supera el 5% del peso del páncreas, se considera una acumulación anormal de grasa; y por lo tanto "reducir el contenido de grasa pancreática" puede referirse a la reducción de la cantidad de grasa pancreática anormal en un sujeto al 3% del peso del páncreas (el contenido de grasa pancreática mencionado es un valor relativo y es ejemplar, y puede variar debido al grupo de sujetos y a otros factores). Tal como se utiliza aquí, "páncreas graso" puede referirse a la condición en la que el contenido de grasa pancreática en un sujeto es superior al nivel normal. Para evaluar el contenido de grasa pancreática pueden utilizarse métodos de análisis estándar, que incluyen, entre otros, el análisis ecográfico, la resonancia magnética (MRI), la espectroscopia por resonancia magnética (MRS), la tomografía computarizada (CT) y el seccionamiento patológico del páncreas.

[0019] Según la presente invención, dichos compuestos incluyen excipientes y bionavonoides de uso común, que están fácilmente disponibles (por ej., comercialmente disponibles) por los expertos en la técnica, y pueden proporcionarse para reducir un contenido de grasa pancreática, para prevenir o tratar el páncreas graso, o para mejorar una enfermedad pancreática causada por el páncreas graso, en los sujetos. En algunas formas de realización, una enfermedad del páncreas o los trastornos debidos a la acumulación anormal de grasa pancreática incluyen el páncreas graso alcohólico y el páncreas graso no alcohólico.

[0020] El término "tratamiento", tal como se utiliza aquí, se refiere a la aplicación o administración de una composición que incluye uno o más agentes activos a un sujeto afectado por una enfermedad, un síntoma o las condiciones de la enfermedad, o una progresión de la enfermedad, con el propósito de curar, sanar, aliviar, aliviar, alterar, remediar, mejorar, mejorar o afectar la enfermedad, los síntomas o condiciones de la enfermedad, las discapacidades inducidas por la enfermedad, o la progresión de la enfermedad.

[0021] El término "prevenir", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una medida profiláctica o preventiva de una enfermedad o de un síntoma o afección de la enfermedad, que incluye, pero no se limita a, la aplicación o administración de uno o más agentes activos al sujeto, que aún no ha sido diagnosticado como paciente que padece la enfermedad o el síntoma o afección de la enfermedad, pero que es susceptible o tiene tendencia a padecerla con el fin de evitar, prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad o el síntoma o afección de la enfermedad.

[0022] Tal como se utilizan aquí, los términos "individuo" o "sujeto" incluyen animales humanos o no humanos, como animales de compañía (por ej., perros, gatos, etc.), animales de granja (por ej., ganado vacuno, ovejas, cerdos, caballos, etc.) o animales de experimentación (por ej., ratas, ratones, cobayas, etc.).

5 **[0023]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de principio activo que produce una eficacia biológica o un efecto médico deseados en el sujeto tratado, por ejemplo, la reducción del contenido de grasa pancreática en el sujeto, la prevención o el tratamiento del páncreas graso, o la mejora de una enfermedad pancreática causada por el páncreas graso.

10 **[0024]** Con el propósito de administración y absorción, una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo según la presente invención puede formularse en una composición farmacéutica en una forma adecuada con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 **[0025]** Como se usa aquí, "farmacéuticamente aceptable" significa que el portador es compatible con el principio activo en la composición, y preferiblemente puede estabilizar dicho principio activo y es seguro para el individuo que recibe el tratamiento. Dicho portador puede ser un diluyente, vehículo, excipiente, o matriz del principio activo. Algunos ejemplos de excipientes apropiados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbosa, manosa, almidón, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, goma tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona, celulosa, agua esterilizada, jarabe y metilcelulosa. La composición puede contener además lubricantes, como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes, como hidroxibenzoatos de metilo y de propilo; edulcorantes; y agentes aromatizantes. La composición de la presente invención puede proporcionar el efecto de liberación rápida, continuada o retardada del principio activo tras su administración al paciente.

25 **[0026]** Según la presente invención, la forma de dicha composición puede ser comprimidos, píldoras, polvo, pastillas, paquetes, pastillas para chupar, *clixers*, suspensiones, lociones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, fluido de inyección esterilizado y polvo envasado.

30 **[0027]** La composición de la presente invención puede administrarse por cualquier vía fisiológicamente aceptable, como métodos orales, parenterales (como intramuscular, intravenosa, subcutánea e intraperitoneal), transdérmicos, supositorios e intranasales. En cuanto a la administración parenteral, se utiliza preferentemente en forma de solución acuosa estéril, que puede comprender otras sustancias, como sales o glucosa suficientes para que la solución sea isotónica para la sangre. La solución acuosa puede tamponarse adecuadamente (preferiblemente con un valor p_H de 3 a 9) según sea necesario. La preparación de una composición parenteral adecuada en condiciones estériles puede realizarse con técnicas farmacológicas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

40 **[0028]** La presente invención también divulga que uno o más compuestos tienen la eficacia de regular las funciones del páncreas, en particular para reducir la disfunción pancreática debida a la acumulación de grasa, como los síntomas de la diabetes. La eficacia de los compuestos de la presente invención incluye la contrarrestación de la resistencia a la insulina, la reducción de la glucosa en sangre, y similares. Los análisis estándar pueden utilizarse para evaluar la disfunción pancreática y los síntomas de la diabetes, que incluyen, entre otros, los niveles de glucosa en sangre, la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), la prueba de tolerancia a la glucosa (GTT), la concentración de insulina en sangre, la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), el análisis del factor de necrosis tumoral alfa, el análisis de la interleucina-6 (IL-6), el análisis de la interleucina-1 beta (IL-1 β) y similares.

45 Ejemplos

1. Materiales y métodos

50 1.1 Animales de experimentación

[0029] Los animales de experimentación empleados fueron ratones B6. El número de animales de experimentación en cada grupo de la prueba previa fue de cuatro o más, y el número de animales de experimentación en cada grupo de la prueba de confirmación fue de doce o más. Se criaron ratones machos con un peso de 18 a 23 g en una sala para animales con un ciclo normal de luz y oscuridad (de 7:00 a 19:00 horas el periodo de luz y el resto el periodo de oscuridad) a una temperatura de 23±2 °C y una humedad relativa del 55±15 %. Los animales se adquirieron en Lesco Biotech Co., Ltd. (Taipei) y fueron alojados en el National Defense Animal Center, los experimentos con animales se llevaron a cabo siguiendo el Experimental Guide of National Health Research Institute. En primer lugar, se alimentó a los animales con 3-5 gramos diarios de dieta general y se les suministró agua de forma continua. Tras una o dos semanas de cría, se observó el estado saludable. El peso corporal se registró una vez a la semana.

1.2 Agrupación de animales

65 **[0030]** Los animales de experimentación se agruparon aleatoriamente en ensayo en blanco (Blank), control alto en grasa (HFD), control positivo (PS), y grupo de prueba. El ensayo en blanco recibió una dieta normal; el control alto en grasa recibió una dieta alta en grasa; el control positivo recibió una dieta alta en grasa y fue alimentado por sonda con silimarina

(5 mg/kg/día) (Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2016), 15 (3): 493-500; Life Sciences 75 (2004) 2167-2180; y Pharm Biol. 2016 jul 8:1-6); y el grupo de prueba recibió una dieta rica en grasas y se alimentó por sonda con el principio de prueba de forma individual.

5 1.3 Método de alimentación

10 [0031] El ensayo en blanco fue alimentado arbitrariamente con una dieta normal durante 12 semanas. El control de alto contenido en grasa, el control positivo y el grupo de prueba fueron alimentados con una dieta alta en grasa de forma arbitraria durante 12 semanas. Después de 8 semanas de alimentación, el ensayo en blanco y el control alto en grasa fueron alimentados por sonda con agua desionizada una vez al día. El control positivo fue alimentado por sonda con silimarina una vez al día. El grupo de prueba fue alimentado por sonda con compuesto(s) de prueba una vez al día durante 4 semanas.

15 1.4 Extracción de sangre y análisis diversos

20 [0032] Antes del inicio de la prueba y en la 8ª y 12ª semana tras el inicio de la prueba, se extrajo sangre del cheque o del corazón. Todos los animales fueron pesados y sacrificados al final de la prueba, y se volvió a extraer sangre del *check* o del corazón. Las muestras de sangre de los ratones se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora para que se coagularan y, a continuación, se centrifugaron a 15.700 x g en una centrifugadora congelada a 4 °C durante 5 minutos para separar el matorral.

1.4.1 Análisis de triglicéridos séricos (TG) y colesterol total (TCHO, TC)

25 [0033] Los triglicéridos (TG) y el colesterol total (TCHO, TC) en el suero fueron medidos por el analizador bioquímico automático de sangre.

1.4.2 Análisis de las funciones bioquímicas del páncreas: análisis de glucosa en sangre (GLU)

30 [0034] El análisis de glucosa en sangre se realizó con el medidor de glucosa en sangre ACCU-CI-ICK Active de Roche. Un día antes de la extracción de sangre, se ayunó a los ratones durante la noche. La tarjeta de códigos del papel de prueba de glucosa en sangre se insertó en el medidor de glucosa en sangre y, a continuación, se introdujo el papel de prueba de glucosa en sangre. Después de que apareciera el patrón de gotas de sangre en el medidor, se extrajo una gota de sangre de la vena de la mejilla del ratón con una aguja bucal y se dejó caer en el papel de prueba de glucosa en sangre. Se registraron los datos de glucemia mostrados en el medidor de glucemia.

35 1.4.3 Análisis de las funciones bioquímicas del páncreas: Prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTT)

40 [0035] Los ratones fueron trasladados a una jaula limpia y ayunaron durante la noche. No había comida ni heces en el embudo de alimentación ni en el fondo de la jaula limpia para garantizar que los animales pudieran obtener agua potable en todo momento. Se midió el peso corporal de los ratones y se calculó el volumen de la solución de glucosa necesario para la inyección intraperitoneal (IP) (sobre la base de una concentración de 250 mg/mL y 2 g de glucosa por kg de peso del ratón, el volumen (µl) necesario sería 8 veces el peso corporal (g)). Los ratones fueron trasladados e inyectados por vía intraperitoneal con una cantidad adecuada de solución de glucosa, y se registró el tiempo de inyección. Se tomaron muestras de sangre de la cola de los ratones a las 0, 15, 30, 60, 120 y 150 minutos después de la inyección de la solución de glucosa. Se midió la concentración de glucosa en sangre, y el análisis de glucosa en sangre se realizó utilizando el medidor de glucosa en sangre ACCU-CHEK Active de Roche.

1.4.4 Análisis de las funciones bioquímicas del páncreas: análisis de la concentración de insulina en ayunas

50 [0036] Al final de la prueba (en la duodécima semana), se ayunó a los ratones para recoger la sangre siguiendo las instrucciones de funcionamiento del kit ELISA de insulina ultrasensible para ratones (ALPCO).

1.4.5 Análisis de las funciones bioquímicas del páncreas: evaluación de la resistencia a la insulina mediante el modelo de homeostasis (HOMA-IR)

55 [0037] Se ayunó a los ratones para recoger la sangre al final de la prueba (en la duodécima semana), y se midieron y calcularon las concentraciones de glucosa e insulina en sangre de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Conc. de insulina en sangre en ayunas (ng/mL)} \times \text{Conc. de glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)}}{405}$$

60 1.4.6 Análisis de triglicéridos (TG) y colesterol total (TCHO, TC) en tejido pancreático

65 [0038] Una vez sacrificados los ratones, se extrajo el páncreas y se pesó para comparar las proporciones del peso del páncreas con respecto al peso corporal. El páncreas restante se congeló y conservó, y se midió el contenido de triglicéridos y el colesterol total en el páncreas.

1.5 Análisis Estadístico

[0039] Todos los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (SD), y los resultados de las pruebas se calcularon utilizando el método de prueba ANOVA para determinar si existía una diferencia estadísticamente significativa mediante el paquete informático Statistical Package of the Social Science (Versión 13, SPSS Inc.). Posteriormente, se utilizó el método de la prueba post hoc de diferencias mínimas significativas para realizar comparaciones múltiples y confirmar las diferencias significativas entre los grupos. La diferencia significativa entre las medias de los grupos fue de $p < 0,05$.

2. Resultados

2.1 Experimentos con animales

[0040] En los experimentos con animales, todos recibieron una dieta rica en grasas, excepto el ensayo en blanco, que recibió una dieta normal. Después de 8 semanas, además de la dieta original, los animales de cada grupo recibieron un tratamiento diferente durante 4 semanas, en las que el ensayo en blanco y el control alto en grasa recibieron agua desionizada, el control positivo recibió silimarina, y el grupo de prueba recibió diferentes compuestos de prueba, incluyendo pucrarina, floridzina, eriodictiol, sucralosa, manitol, sacarina, hesperitina, mentol, o una combinación de parte de los compuestos de prueba. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el aumento de peso y la ingesta alimentaria diaria de los animales entre estos grupos ($p > 0,05$).

[0041] Además, tras la administración de diferentes compuestos de prueba, los animales del grupo de prueba no mostraron ningún síntoma anormal, y ningún animal murió durante la prueba. Tras la prueba, los animales fueron sacrificados y anatomizados para su examen. No se observó ninguna enfermedad o síntoma clínico causado por los compuestos de prueba, y por lo tanto, los compuestos de prueba son seguros.

2.2 Los compuestos de prueba tienen el efecto de reducir los lípidos pancreáticos

[0042] Los resultados de los experimentos con animales mostraron que varios compuestos de prueba exhibieron el efecto de reducción de la grasa pancreática en los animales después de 4 semanas de administración. Los resultados figuran en la Tabla 1.

Tabla 1. Los compuestos de prueba redujeron la grasa pancreática de los animales (4 semanas de administración).

Item	TG pancreático	TC pancreático
Unidad	mg/g tejido pancreático	mg/g tejido pancreático
Ensayo en blanco (n=13)	3.1±2.0	3.2±0.6
Control alto en grasa (n=12)	34.6±38.0	6.1±3.5
Control positivo		
Silimarina 5.0 mg/kg (n=6)	15.8±18.8 *	3.0±1.4 ***
silimarina 1.5 mg/kg (n=6)	24.9±26.2	4.6±1.0
único compuesto de prueba		
eriodictiol 2.5 mg/kg (n=6)	4.5±2.8 ***	3.5±0.6 ***
manitol 7.5 mg/kg (n=6)	4.7±4.0 ***	3.1±0.3***
manitol 4.5 mg/kg (n=6)	9.6±5.1 ***	3.3±0.7 ***
manitol 1.5 mg/kg (n=6)	12.6±7.5 **	3.7±1.0 ***
sacarina 1.5 mg/kg (n=3)	4.7±2.9 *	3.0±0.8 **
sucralosa 7.5 mg/kg (n=6)	5.2±2.1 ***	3.1±0.4 ***
sucralosa 1.5 mg/kg (n=6)	8.1±5.6 ***	4.2±0.5 *
hesperitina 2.5 mg/kg (n=6)	5.7±1.6 ***	4.4±0.7 ***
puerarina 2.5 mg/kg (n=6)	17.3±13.4 *	4.0±1.2 *
mentol 1.5 mg/kg (n=6)	18.1±18.3 *	4.4±0.9 *
floridzina 2.5 mg/kg (n=6)	23.3±24.0	3.3±1.1 ***
Una combinación de dos compuestos de prueba		
Mentol + manitol 1.5 mg/kg + 1.5 mg/kg (n=6)	9.3±7.7 ***	
Una combinación de tres compuestos de prueba		
Mentol + manitol + eriodictiol .5 mg/kg + .5 mg/kg + .8 mg/kg (n=6)	7.5±3.6 ***	5.4±2.1
Los datos representan la media ± desviación estándar. Las diferencias estadísticas mediante ANOVA y LSD se muestran en el texto. * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.005, en comparación con el control alto en grasa.		
TG: triglicéridos		
TC: colesterol total		

[0043] Los resultados mostraron que aumentaron los triglicéridos y el colesterol total en el páncreas de ratones a los que se administró una dieta rica en grasas. Cuando se administraba un único compuesto de prueba, el eriodictiol, el manitol, la sacarina, la sucralosa, la hesperitina, la pucarina y el mentol podían reducir significativamente entre el 33% y el 87% de los triglicéridos en el páncreas, en comparación con el control alto en grasas. En particular, 4 semanas de tratamiento con eriodictiol lograron un resultado excelente. que redujo aproximadamente 87% del contenido de triglicéridos en el páncreas (p <0.005). Además, el eriodictiol, el manitol, la sacarina, la sucralosa, la hesperitina, la pucarina, el mentol y la floridzina podían reducir significativamente entre el 28% y el 51% del colesterol total en el páncreas. En particular, 4

semanas de tratamiento con sacarina lograron un resultado excelente, que redujo aproximadamente 51% del contenido total de colesterol en el páncreas ($p < 0,005$).

[0044] Cuando se administraron dos o tres compuestos en una combinación, por ejemplo, una combinación de mentol y manitol o una combinación de mentol, manitol y eriodictiol, en la que la dosis de cada principio se mantuvo en la misma dosis que la utilizada sola o inferior (por ej., aproximadamente un tercio de la dosis utilizada sola), se logró un efecto similar o mejor de reducción de triglicéridos. Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, la combinación de compuestos de prueba particulares puede reducir la dosis, pero mantener una eficacia similar o mejor, dando lugar a un efecto sinérgico.

2.3 Los compuestos de prueba tienen el efecto de regular las funciones pancreáticas y tratar los síntomas de la diabetes

[0045] Los resultados de los experimentos con animales mostraron que varios compuestos de prueba mostraron la regulación de las funciones pancreáticas y la reducción de la disfunción pancreática en animales, en particular la función del metabolismo de los carbohidratos, durante 4 semanas de administración. Los resultados figuran en la Tabla 2-1.

Tabla 2-1. Los compuestos de prueba pueden regular las funciones pancreáticas y reducir la disfunción pancreática en animales (4 semanas de administración).

Item	GLU	AUC de IPGTT
Unidad	mg/dL	hr*g/dL
Ensayo en blanco (n=13)	110.5±41.3 ***	26.0±9.6 ***
Control alto en grasa (n=12)	198.7±45.6	53.7±11.1
Control positivo		
Silimarina 5.0 mg/kg (n=6)	210.3±35.9	53.1±4.8
silimarina 1.5 mg/kg (n=6)	121.0±28.6 ***	41.8±6.5 ***
único compuesto de prueba		
floridzina 2.5 mg/kg (n=6)	216.2±26.4	51.3±8.9
eriodictiol 2.5 mg/kg (n=6)	219.0±35.6	41.9±5.9 ***
sucralosa 1.5 mg/kg (n=3)	128.7±19.3 ***	44.2±3.7 *
mentol 1.5 mg/kg (n=6)	125.7±33.5 ***	45.6±4.8 *
manitol 1.5 mg/kg (n=6)	112.2±32.0 ***	42.7±1.7 **
sacarina 1.5 mg/kg (n=3)	92.0±9.6 ***	41.9±6.2 *
puerarina 2.5 mg/kg (n=6)	172.3±22.2	45.1±11.2 *

Los datos representan la media ± desviación estándar. Las diferencias estadísticas mediante ANOVA y LSD se muestran en el texto. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$, en comparación con el control alto en grasa.

TG: triglicéridos

TC: colesterol total

La AUC del IPGTT representa el área bajo la curva de la concentración de glucosa en sangre frente al tiempo durante la prueba IPGTT.

Tabla 2-2. Los compuestos de prueba pueden regular las funciones pancreáticas y reducir la disfunción pancreática en animales (4 semanas de administración).

Item	Concentración de insulina en ayunas	HOMA-IR
Unidad	mg/dL	
Ensayo en blanco (n=13)	0.6±0.1 ***	0.2±0.1 ***
Control alto en grasa (n=12)	5.6±4.6	2.5±2.0
Control positivo		
Silimarina 5.0 mg/kg (n=6)	0.8±0.2 ***	0.4±0.1 ***
silimarina 1.5 mg/kg (n=6)	1.2±0.6 ***	0.4±0.2 ***
único compuesto de prueba		
floridzina 2.5 mg/kg (n=6)	1.1±0.3 ***	0.6±0.2 ***
eriodictiol 2.5 mg/kg (n=6)	1.1±0.4 ***	0.6±0.2 ***
sucralosa 1.5 mg/kg (n=3)	1.3±0.5 ***	0.4±0.2 ***
mentol 1.5 mg/kg (n=6)	1.2±0.8 ***	0.4±0.4 ***
manitol 1.5 mg/kg (n=6)	1.1±0.4 ***	0.3±0.1 ***
sacarina 1.5 mg/kg (n=3)	1.3±1.1 ***	0.3±0.3 ***
puerarina 2.5 mg/kg (n=6)	0.9±0.3 ***	0.4±0.2 ***
Una combinación de dos compuestos de prueba		
Mentol + manitol .5 mg/kg + .5 mg/kg (n=6)	0.7±0.2 ***	0.2±0.1 ***
Una combinación de tres compuestos de prueba		
Mentol + manitol + eriodictiol .5 mg/kg + .5 mg/kg + .8 mg/kg (n=6)	1.1±0.6 ***	0.4±0.2 ***
Los datos representan la media ± desviación estándar. Las diferencias estadísticas mediante ANOVA y LSD se muestran en el texto. * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.005, en comparación con el control alto en grasa.		
HOMA-IR: evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina, calculada de acuerdo con la siguiente fórmula:		
Insulina en suero en ayunas (ng/mL) x Glucosa en suero en ayunas (mg/dL)/405		

[0046] Este experimento se realizó para comprobar si los compuestos de prueba podían ajustar las funciones del páncreas o reducir la disfunción pancreática en animales. especialmente para la función del metabolismo de carbohidratos.

[0047] Los resultados mostraron que varias funciones del metabolismo de carbohidratos del páncreas estaban deterioradas en los ratones alimentados con dieta alta en grasas (GLU, IPGTT. concentración de insulina en ayunas, y valores HOMA-IR aumentados). Cuando se administraba un único compuesto de prueba, la sucralosa, el mentol, el manitol y la sacarina podían reducir significativamente la GLU: el eriodictiol, la sucralosa, el mentol, el manitol, la sacarina y la pucarina podían reducir significativamente la tolerancia al azúcar; y la floridzina, el eriodictiol, la sucralosa, el mentol, el manitol, la sacarina y la pucarina podían reducir significativamente la concentración de insulina en ayunas y la resistencia a la insulina.

[0048] Cuando se administraron dos o tres compuestos en una combinación, por ejemplo, una combinación de mentol y manitol o una combinación de mentol, manitol y eriodictiol, en la que la dosis de cada principio fue menor que la dosis

5 utilizada sola (por ej., aproximadamente un tercio de la dosis utilizada sola), se logró un efecto similar o mejor de reducción de la concentración de insulina en ayunas y de la resistencia a la insulina (la concentración de insulina en ayunas y el valor HOMA-IR se redujeron significativamente). Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se demostró que el uso combinado de determinados compuestos de prueba puede reducir la dosis, pero aún así mantener una eficacia similar o mejor, lo que resulta en un efecto sinérgico.

2.4 Los compuestos de prueba tienen el efecto de reducir los triglicéridos en plasma

10 **[0049]** Los resultados de los experimentos con animales mostraron que varios compuestos de prueba mostraron la reducción de triglicéridos plasmáticos en animales durante 4 semanas de administración. Los resultados figuran en la Tabla 3.

Tabla 3. – Los compuestos de prueba pueden reducir los triglicéridos plasmáticos en animales (4 semanas de administración).

Item	TG
Unidad	mg/dL
Ensayo en blanco (n=13)	101.3±27.1 ***
Control alto en grasa (n=12)	185.4±34.8
Control positivo	
Silimarina 5.0 mg/kg (n=6)	124.6±26.7 ***
silimarina 1.5 mg/kg (n=6)	147.0±38.6 *
único compuesto de prueba	
manitol 7.5 mg/kg (n=6)	163.9±31.9
manitol 4.5 mg/kg (n=6)	180.1±46.7
manitol 1.5 mg/kg (n=6)	158.9±48.9
sucralosa 7.5 mg/kg (n=6)	186.9±17.2
sucralosa 1.5 mg/kg (n=6)	126.9±43.3 ***
eriodictiol 5.0 mg/kg (n=6)	143.2±15.1 *
eriodictiol 2.5 mg/kg (n=6)	135.4±43.4 ***
pucrarin 2.5 mg/kg (n=6)	166.7±22.0
floridzina 2.5 mg/kg (n=6)	148.3±31.4 *
hesperitin 2.5 mg/kg (n=6)	190.1±25.9
mentol 1.5 mg/kg (n=6)	173.7±56.7
sacarina 1.5 mg/kg (n=3)	142.6±34.6
Una combinación de dos compuestos de prueba	
Mentol + manitol .5 mg/kg + .5 mg/kg (n=6)	155.7±27.6
Sucralosa + manitol 1.5 mg/kg + 1.5 mg/kg (n=6)	230.5±32.9
Eriodictiol + manitol 5.0 mg/kg + 7.5 mg/kg (n=6)	154.0±20.8
Eriodictiol + sucralosa 5.0 mg/kg + 7.5 mg/kg (n=6)	115.1±9.2 ***
Sacarina + manitol 1.5 mg/kg + 1.5 mg/kg (n=6)	189.7±17.1
Una combinación de tres compuestos de prueba	
Sacarina + manitol 1.5 mg/kg + 1.5 mg/kg (n=6)	189.7±17.1
Una combinación de tres compuestos de prueba	

Mentol + manitol + eriodictiol
150.9±34.3 ***.5 mg/kg + .5 mg/kg + .8 mg/kg (n=6)**

Los datos representan la media ± desviación estándar. Las diferencias estadísticas mediante ANOVA y LSD se muestran en el texto. * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.005, en comparación con el control alto en grasa.

TG: triglicéridos

- 10 **[0050]** Los resultados mostraron que alimentar a los ratones con una dieta rica en grasas inducía un aumento de los triglicéridos en el plasma. Cuando se administraba un único compuesto de prueba, el eriodictiol y la floridzina podían reducir significativamente los triglicéridos en plasma (siendo la mejor reducción de aproximadamente 27%), en comparación con el control alto en grasas.
- 15 **[0051]** Cuando se administró una combinación de dos compuestos de prueba, la combinación de mentol y manitol o la combinación de eriodictiol y sucralosa pudo reducir significativamente los triglicéridos en plasma.
- 20 **[0052]** Cuando se administró una combinación de tres compuestos de prueba, la combinación de mentol, manitol y eriodictiol pudo reducir eficazmente los triglicéridos en plasma con una dosis baja.
- 25 **[0053]** Los compuestos proporcionados por la invención pueden reducir el contenido de grasa pancreática y mejorar los trastornos relacionados en un sujeto. Los compuestos pertenecen a los compuestos fenólicos vegetales naturales de bajo peso molecular, y se encuentran ampliamente en frutas y verduras, cereales, rizomas, flores, té y vino tinto, etc. Las pruebas con animales han confirmado que los compuestos son seguros y tienen potencial para convertirse en un alimento saludable o un medicamento para reducir el contenido de grasa pancreática, prevenir o tratar el páncreas graso y mejorar una enfermedad pancreática causada por el páncreas graso.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en eriodictiol, mentol, sucralosa, manitol, sacarina, y cualquier combinación de los mismos para su uso en la reducción de un contenido de grasa pancreática, la prevención o el tratamiento del páncreas graso, o la mejora de una enfermedad pancreática causada por el páncreas graso.
2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en mentol, manitol, eriodictiol, sucralosa y cualquier combinación de los mismos.
3. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto es: (1) una combinación de mentol, manitol y eriodictiol; (2) una combinación de manitol y eriodictiol; (3) una combinación de manitol y sucralosa; (4) una combinación de eriodictiol y sucralosa; (5) una combinación de mentol y manitol; o (6) una combinación de eriodictiol, manitol y sucralosa.
4. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los trastornos relacionados incluyen el páncreas graso alcohólico y el páncreas graso no alcohólico.
5. Una composición, que comprende una combinación de dos o más compuestos cualesquiera seleccionados del grupo que consiste en mentol, sucralosa, manitol, sacarina y eriodictiol para su uso en la reducción de un contenido de grasa pancreática, la prevención o el tratamiento del páncreas graso, o la mejora de una enfermedad pancreática causada por el páncreas graso.
6. La composición de uso de la reivindicación 5, que comprende una combinación de dos o más compuestos cualesquiera seleccionados del grupo que consiste en mentol, manitol, eriodictiol y sucralosa.
7. La composición para uso de la reivindicación 5, que comprende una combinación seleccionada del grupo que consiste en (1) una combinación de mentol, manitol y eriodictiol; (2) una combinación de manitol y eriodictiol; (3) una combinación de manitol y sucralosa; (4) una combinación de eriodictiol y sucralosa; (5) una combinación de mentol y manitol; y (6) una combinación de eriodictiol, manitol y sucralosa.
8. La composición de uso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que es un medicamento, un aditivo alimentario o un alimento saludable.