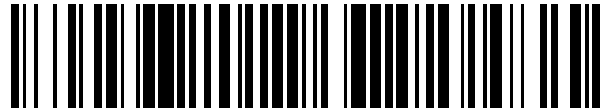


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 655**

51 Int. Cl.:

A61K 35/64 (2015.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2012 E 12723520 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2709638**

54 Título: **Composición de miel con L-alanil-L-glutamina**

30 Prioridad:

18.05.2011 GB 201108343

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

10.12.2015

73 Titular/es:

**BENENOX LIMITED (100.0%)
8 Walker Street
Edinburgh EH3 7LH, GB**

72 Inventor/es:

MCINNES, MIKE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 553 655 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

Composición de miel con L-alanil-L-glutamina

La presente invención se refiere a composiciones que incluyen miel y L-alanil-L-glutamina. La invención se refiere además a composiciones, composiciones farmacéuticas y productos combinados que tienen utilidad terapéutica.

5 Para que los seres humanos sobrevivan deben cumplirse las siguientes condiciones fundamentales: vivienda adecuada / calor / vestido / comida suficiente / energía nutritiva, y alrededor de 8 horas de sueño reparador durante la fase oscura del ciclo luz/oscuridad. En las personas modernas metropolitanas occidentales los dos primeros de estos se cumplen por lo general, pero el tercero no, y cada vez menos. Según la National Sleep Foundation de los EE.UU., los estadounidenses están durmiendo hasta dos horas menos de lo necesario. Además, la relación entre la
10 energía nutritiva y el sueño es quizás el área más descuidada de la investigación en todas las ciencias de la vida, y esta negligencia es la más expresada con respecto a la relación entre el suministro de energía cerebral y la duración y calidad del sueño.

Hay un gran número de fármacos hipnóticos o soporíferos disponibles hoy que estimulan el sueño y el tratamiento de los trastornos del sueño; por ejemplo, benzodiazepinas. El sueño provocado por medicamentos se señala sin embargo a menudo para provocar un sueño que no es totalmente reparador e incluye un número de efectos
15 adversos (p. ej., producción de dependencia).

Por tanto a menudo se prefieren más remedios naturales para el sueño.

La miel es un producto dulce natural elaborado por las abejas. Durante miles de años se ha sugerido la miel para su uso en una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas. La miel es conocida por tener cualidades antimicrobianas y supresoras de la tos. Durante muchos años se ha creído que la miel se puede tomar para mejorar el
20 sueño. Estudios recientes han validado esta creencia.

Sin embargo sigue habiendo necesidad de proporcionar una composición a base de miel para mejorar el sueño o el tratamiento de trastornos del sueño que es más eficiente que la miel sola.

Sorprendentemente, el solicitante ha identificado que se puede mejorar el sueño mediante la administración de miel y L-alanil-L-glutamina.
25

Por consiguiente, en un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende miel y L-alanil-L-glutamina.

En la composición se proporcionan miel y L-alanil-L-glutamina en una cantidad terapéuticamente eficaz de la misma. Opcionalmente, la L-alanil-L-glutamina es inferior al 10% o 6% en peso de la composición total. La
30 composición puede incluir de 0,5 a 10%, de 1% a 10%, de 0,5 a 6% o de 2% a 6%, en peso de L-alanil-L-glutamina.

La composición puede incluir 90% o 94% en peso de miel, o más. La composición puede incluir de 90% a 99,95, de 90 a 99,9%, de 90 a 99%, de 98% a 99,95, de 98 a 99,9%, de 98 a 99%, o de 98% a 94%, de miel en peso .

La composición puede comprender o consistir en 50 gramos de miel y 0,5 gramos de L-alanil-L glutamina.

La composición puede incluir numerosos componentes adicionales. Sin embargo, la composición puede consistir esencialmente de miel y L-alanil-L-glutamina.
35

Opcionalmente, los únicos aminoácidos en la composición son dipéptidos o polipéptidos. Aunque, en la miel pueden estar presentes monómeros de aminoácidos.

Opcionalmente, la composición no incluye una alguno o todos de L-isoleucina, L-leucina y L-valina.

Opcionalmente, la única fuente de hidratos de carbono en la composición procede de la miel.

40 Opcionalmente, la única fuente de glucosa en la composición procede de la miel.

Opcionalmente, la composición puede comprender además un disolvente tal como agua. El agua puede calentarse, para ayudar en la disolución de la miel. En realizaciones de la presente invención donde se incluye agua, la proporción preferida de las composiciones que se derivan de L-alanil-L-glutamina y/o miel, tal como se expresó anteriormente, se expresa en porcentaje en peso en ausencia de agua.

45 Como la composición según el primer aspecto de la presente invención tiene utilidad en una aplicación terapéutica, un segundo aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición del primer aspecto de la presente invención y uno o más diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica del segundo aspecto de la presente invención puede

incluir alguna o más características descritas anteriormente en relación con el primer aspecto de la presente invención.

Como composición farmacéutica, la composición no se prepara preferiblemente como sustituto alimenticio o como complemento alimenticio en alimentos o bebidas.

- 5 Un aspecto adicional de la presente invención es un método no terapéutico para mejorar el sueño o la utilización en el tratamiento de los trastornos del sueño (opcionalmente insomnio o apnea del sueño), en donde el método incluye la etapa de administración de la composición, composición farmacéutica o un producto combinado, a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

- 10 La composición se puede administrar por vía oral, opcionalmente en forma líquida. Por consiguiente, la composición se puede preparar mediante su disolución en un disolvente (opcionalmente agua, que puede ser agua caliente).

Además, en un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un producto combinado que comprende miel y L-alanil-L-glutamina para uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento.

El producto combinado del cuarto aspecto de la presente invención puede incluir alguna o más características del primer o segundo aspecto de la presente invención.

- 15 Por ejemplo, 10% o 6% del peso combinado de la miel y L-alanil-L-glutamina del producto combinado puede ser L-alanil-L-glutamina, o menos. De 0,5 a 10%, de 1% a 10%, de 0,5 a 6% o de 2% a 6%, del peso combinado de la miel y L-alanil-L-glutamina puede ser L-alanil-L-glutamina.

- 20 Opcionalmente, 90% o 94% del peso combinado de la miel y L-alanil-L-glutamina es miel, o más. En una realización adicional, de 90% a 99,95, de 90 a 99,9%, de 90 a 99%, de 98% a 99,95, de 98 a 99,9%, de 98 a 99% o de 98% a 94%, del peso combinado de miel y L-alanil L-glutamina puede ser miel. El producto combinado puede comprender o consistir en 50 gramos de miel y 0,5 gramos de L-alanil-L glutamina.

El producto combinado se puede preparar en forma de una composición que comprende miel y L-alanil-L-glutamina.

El producto combinado del cuarto aspecto de la presente invención puede incluir alguna o más de las características descritas anteriormente en relación con el primero o segundo aspecto de la presente invención.

- 25 El producto combinado se puede usar en un método no terapéutico para mejorar el sueño. Una mejora del sueño se puede caracterizar como una mejora en la calidad del sueño (es decir, la sensación de descanso después del sueño), la duración del sueño, una disminución en el tiempo necesario para tratar de provocar el sueño, estado al despertar del sueño, o una combinación de los anteriores. En una realización adicional de la presente invención, el producto combinado se puede usar para tratar trastornos del sueño (p. ej. insomnio o apnea del sueño).

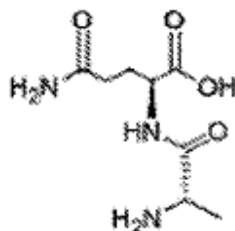
- 30 El producto combinado, la composición o la combinación farmacéutica de la presente invención se administra preferiblemente poco antes de que el receptor desee provocar el sueño. Preferiblemente, la composición se toma una hora, 45 minutos, 30 minutos, 15 minutos o 10 minutos antes del momento en que el receptor desea provocar el sueño. En una realización, el receptor se administra el producto combinado inmediatamente antes de acostarse.

El producto combinado se puede preparar para administración por vía oral o rectal.

- 35 Estos y otros aspectos de la invención se describirán a continuación a modo de ejemplo solamente.

La miel es un producto dulce natural elaborado por las abejas después de alimentarse con néctar u otras secreciones vegetales obtenidas directamente de una flor o planta, las enzimas producidas por las abejas se añaden al néctar u otras secreciones para producir miel. Preferiblemente, la miel es producida por las abejas de la especie *Apis mellifera*. La miel es preferiblemente miel completa y no cualquier extracto o reducción de la misma.

- 40 L-alanil-L-glutamina es un dipéptido de la fórmula estructural siguiente.



El término L-alanil-L-glutamina incluye una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La composición, composición farmacéutica o producto combinado según la presente invención se pueden preparar combinando miel y L-alanil-L-glutamina en una relación 3 a 47 en peso. Se puede añadir agua. La composición debe beberse poco antes de acostarse.

Sin querer estar más limitados pero en aras de la claridad, los inventores teorizan que es la capacidad de las presentes invenciones para proporcionar una buena fuente de energía durante el sueño la que proporciona los beneficios anteriormente mencionados. En el sueño humano durante la fase oscura del ciclo luz/oscuridad, el cerebro se encarga de dos consideraciones vitales, la de la optimización de la fisiología de recuperación y la transformación de las memorias a corto plazo (hipocampo) en largo plazo (neocórtex) durante el sueño REM. Cada una de estas dos actividades fisiológicas vitales es absolutamente dependiente del suministro óptimo de la energía cerebral durante las horas de ayuno nocturno, y este suministro presenta el cerebro con un mayor desafío metabólico, si el eje hipotálamo/pituitaria/ suprarrenal (HPA) no está estimulado de manera repetitiva. El cerebro humano es la autoridad reguladora superior en el organismo humano, y esto se aplica a todos los sistemas del metabolismo y la fisiología, y sobre todo a la adquisición, la regulación y la asignación de los recursos energéticos, ya que este órgano tiene, por una parte, la demanda de energía más alta, y por el otro, muy baja capacidad de almacenamiento de energía. En los períodos en que los recursos energéticos son un bien escaso (sueño/ejercicio) el cerebro se ve obligado a competir por la energía con todos los demás órganos y tejidos, con la condición primordial de que se les dé prioridad absoluta a sus necesidades, sobre y por encima de la de todos los órganos periféricos. Durante las horas de ayuno nocturno, se cree que el cerebro se basa casi exclusivamente en el glucógeno hepático para proporcionar el suministro de energía de reserva. Los dos sistemas disponibles para que el cerebro optimice su suministro de energía son la ingestión de alimentos y la fisiología del estrés. Dado que los alimentos no se ingieren normalmente durante las horas del ayuno nocturno, si el hígado no está óptimamente provisionado antes de dormir, el cerebro está obligado a activar el sistema HPA como el único medio de expropiación de la energía del cuerpo (periferia) a favor de suministro de energía cerebral (Teoría del cerebro egoísta). La energía cerebral está indexada en 4 niveles. ATP neuronal, glucógeno astrogial, concentración de glucosa en la sangre y glucógeno hepático. Los dos primeros suministrarían energía durante menos de un minuto, el tercero significativamente menos de una hora en ausencia de reposición, y por tanto la reserva de energía nocturna cerebral crítico es el glucógeno del hígado, indexado por la señal de estrés del hígado, IGFBP-1. En las personas sanas, la señal de estado del glucógeno hepático IGFBP-1, que denota el agotamiento de la reserva de glucógeno hepático, se eleva por un factor de 4 desde una comida a las 6 pm. Este aumento de IGFBP-1 da como resultado la inhibición de IGF-1 hormona clave de la fisiología de recuperación, junto con la activación del eje HPA, el único método que el cerebro puede utilizar para aumentar la plenitud del glucógeno hepático.

Se piensa que la presente invención aumenta preferentemente las reservas de glucógeno del hígado antes de dormir.

Se ha preparado un estudio a fin de demostrar el efecto del consumo de la composición de la presente invención sobre el sueño.

1. Preparación de una composición de dosis única (Miel de hibernación)

Se mezclaron en un vial de plástico 50 gramos de miel y 0,5 gramos de L-alanil-L glutamina, vertiéndose antes de la mezcla en un vaso de bebida y se disolvió en agua caliente. Cualquier residuo de la mezcla en el vial se mezcló con agua caliente, se vertió en el vaso de bebida y se agitó; a fin de asegurar que toda la miel y el dipéptido terminaban en el vaso de bebida. De esta manera se prepara una composición de dosis única en el vaso de bebida. La miel utilizada fue una miel mezclada (mezcla normal de Tesco). La L-alanil-L-glutamina (@Sustamine) utilizada se adquirió en Kyowa Internacional a través de Infra Foodbrands, una empresa holandesa de bebidas.

2. Análisis de la composición durante el sueño

El análisis del efecto de la miel de hibernación durante el sueño para 7 adultos sanos de entre 25 y 75 años de edad se llevó a cabo durante un período de 6 días continuos.

Durante un primer período de 3 días (1º al 3º días), durante los cuales no hubo consumo de miel de hibernación, la latencia del inicio del sueño, la calidad del sueño, la duración del sueño, el recuerdo de los sueños y las náuseas del embarazo se midió cada noche del período de 3 días para cada uno de los 7 adultos.

5 Durante los 3 días siguientes (4º al 6º días), los mismos adultos consumieron una dosis única de la miel de hibernación (como se describió anteriormente) en la última media hora antes de acostarse. Se tomaron mediciones para la latencia de inicio del sueño, la calidad del sueño, la duración del sueño, el recuerdo de los sueños y las náuseas del embarazo por cada noche de los 3 días (4º al 6º días) para cada uno de los 7 adultos.

10 Se pidió a los pacientes que recordaran el momento en que se acostaron y el momento en que se despertaron del sueño. A la mañana siguiente, poco después de despertar y en base a los tiempos registrados y a su memoria de los acontecimientos, se pidió a cada paciente que estimara el tiempo para el inicio del sueño y la duración del sueño. La calidad del sueño se midió pidiendo a los adultos que recordaran su calidad de sueño cada mañana, poco después de despertar cada mañana del estudio, como una de las cuatro categorías siguientes: Muy mala / mala / adecuada / buena. Se pidió además a los adultos que recordaran el recuerdo del sueño y cualquier sensación de náuseas poco después de despertar cada una de las mañanas del estudio.

15 3. Resultados

Latencia de inicio del sueño:

Los días 1º-3º la duración total de los 7 pacientes fue de: 552 minutos.

Los días 4º-6º la duración total de los 7 pacientes fue de: 468 minutos - una reducción del 15,2%

Duración del sueño:

20 Los días 1º-3º la duración total del sueño para los 7 pacientes fue: 140,75 horas

Los días 4º-6º la duración total del sueño para los 7 pacientes fue de: 152 horas - un aumento del 7,9%.

Calidad del sueño:

Los días 1º-3º los 7 encuestados registraron la calidad del sueño como 2 mala // 12 adecuada // 7 Buena.

25 Los días 4º-6º los 7 encuestados registraron la calidad del sueño como 1 mala // 7 adecuada // 13 buena - una clara tendencia a la mejora de la calidad.

Recuerdo del sueño - sin resultados significativos.

Náuseas del embarazo - sin resultados significativos.

Conclusión: La miel de hibernación tomada media hora antes de acostarse redujo la latencia del inicio del sueño y mejora la duración y la calidad del sueño.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende miel y L-alanil-L-glutamina.
2. Una composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende 10% en peso o menos de L-alanil-L-glutamina.
- 5 3. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste en miel y L-alanil-L-glutamina.
4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que consiste en miel, L-alanil-L-glutamina y uno o más diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.
5. Una composición farmacéutica que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, y uno o más diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.
- 10 6. Un producto combinado que comprende miel y L-alanil-L-glutamina para uso simultáneo, separado o sucesivo en terapia.
7. Un producto combinado para su uso según la reivindicación 6, en donde el 10% o menos del peso combinado de miel y L-alanil-L-glutamina es L-alanil-L-glutamina.
8. Un producto combinado para su uso según la reivindicación 6 o 7, que consiste en miel y L-alanil-L-glutamina.
- 15 9. Un producto combinado para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la miel y L-alanil-L-glutamina se preparan como una composición única.
10. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una composición farmacéutica según la reivindicación 5 o un producto combinado según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, para su uso en el tratamiento del insomnio.
- 20 11. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una composición farmacéutica según la reivindicación 5 o un producto combinado según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, para su uso en el tratamiento de la apnea del sueño.
12. Una composición, una composición farmacéutica o un producto combinado para su uso según la reivindicación 10, en donde el tratamiento comprende la etapa de administrar la composición o el producto combinado a la persona a tratar 30 minutos antes de dormir.
- 25 13. Una composición, una composición farmacéutica o un producto combinado para su uso según la reivindicación 11, en donde el tratamiento comprende la etapa de administrar el producto combinado o la composición a la persona a tratar 30 minutos antes de dormir.
14. Un procedimiento no terapéutico, en donde el procedimiento incluye la etapa de administración de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una composición farmacéutica según la reivindicación 5 o un producto combinado según las reivindicaciones 6 a 9.
- 30 15. Un procedimiento según la reivindicación 14, que comprende además la etapa de administración de la composición, composición farmacéutica, producto combinado a la persona a tratar 30 minutos antes de dormir.