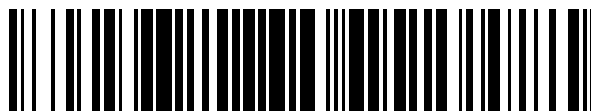


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 620**

51 Int. Cl.:
A61K 31/194 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08152549 .5**
96 Fecha de presentación: **10.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2100604**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

54 Título: **Ácidos dicarboxílicos de cadena mediana y sus derivados y trastornos metabólicos**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.11.2012

73 Titular/es:
NESTEC S.A. (100.0%)
AVENUE NESTLÉ 55
1800 VEVEY, CH

72 Inventor/es:
MINGRONE, GELTRUDE y
MACE, CATHERINE

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 390 620 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

Ácidos dicarboxílicos de cadena mediana y sus derivados y trastornos metabólicos

5 La presente invención está relacionada en general con ácidos dicarboxílicos de cadena mediana, sus derivados y sus usos. En particular, la presente invención está relacionada con una composición que comprende ácidos dicarboxílicos de cadena mediana y a la utilización de ácidos dicarboxílicos de cadena mediana y sus derivados para la preparación de productos para tratar o prevenir trastornos metabólicos.

10 La diabetes mellitus es una condición metabólica que se caracteriza principalmente por niveles altos de glucosa en sangre que resulta de la incapacidad del cuerpo de fabricar o utilizar insulina. La hiperglicemia puede conducir a numerosas complicaciones clínicas que incluye la ceguera, amputaciones de miembros, ataques al corazón o accidente cerebrovascular. En 2007, se estimó que 246 millones de adultos padece diabetes, y si no se hace nada para disminuir la epidemia, en 25 años el número alcanzará los 380 millones.

15 Los tipos más comunes de diabetes son la diabetes insulino-dependiente (diabetes de tipo 1, DT1) y diabetes de tipo 2 diabetes (DT2), que es de lejos el tipo más abundante. El aumento en la diabetes de tipo 2 se debe principalmente a las tasas de aumento de la obesidad. Hoy en día, se estima que más de 1,100 millones de personas sufren sobrepeso, de las cuales alrededor de 320 millones son obesos.

20 La patofisiología del desarrollo de la DT2 es complejo y multifactorial. La obesidad, estilo de vida sedentario y/o aumento de la edad puede conducir a la resistencia a la insulina y a un aumento en las concentraciones en circulación de insulina a lo largo del tiempo. En algún punto una pérdida de control de la glucosa en sangre comienza a emerger, lo que resulta en alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) o la alteración de la glucosa en ayunas (AGA) y puede finalmente resultar en DT2. Por lo tanto ATG y AGA se refieren a estados metabólicos intermedios entre la homeóstasis normal de la glucosa y la diabetes.

25 Otra prueba, la prueba oral de la tolerancia a la glucosa (POTG), puede realizarse para valorar si el paciente es diabético o posee ATG. La POTG consiste en un bebida que contiene 75 g de glucosa. El nivel de azúcar en sangre del paciente se mide a la hora y dos horas tras la administración de la bebida.

30 Como la glucosa es un nutriente esencial para el cuerpo humano, sus niveles en circulación deben mantenerse constantes de forma adecuada, para suministrar cantidades adecuadas a los tejidos periféricos. El hígado juega un papel central en la homeóstasis de la glucosa equilibrando su captación y almacenamiento a través de la glucogénesis y su liberación a través de la glucógenolisis y gluconeogénesis. Una alteración en la homeóstasis de la glucosa es una característica típica de DT2. Los pacientes con DT2 presentan un aumento de la producción de glucosa hepática (PGH), que se identifica como la principal causa de hiperglucemia en ayunas y está asociada con un aclaramiento reducido de glucosa en plasma (Gastaldelli A, et al., Diabetes 2000; 49:1367-1373), y una reducción del 25-45% en la síntesis de glucógeno en comparación con sujetos no diabéticos (Roden M, et al., Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003;17:365-83).

Los picos de glucosa en sangre limitantes tras una comida en los sujetos diabéticos también constituye un objetivo importante sobre la estrategia general de control de la glucemia.

45 Los tratamientos actuales para la DT2 comprenden varias clases de fármacos, que pueden utilizarse solos o en combinación con insulina.

50 Las biguanidas trabajan reduciendo la cantidad de glucosa producida por el hígado. Los pacientes obesos con DT2 comienzan normalmente con las biguanidas. Los efectos secundarios más comunes incluyen molestias abdominales, diarrea, náuseas o vómitos, pérdida de apetito, y sabor metálico.

55 Los inhibidores de la alfa-glucosidasa enlentecen la digestión de los carbohidratos, retrasan la absorción de glucosa, y reducen el aumento de la glucosa en sangre tras una comida. Los efectos secundarios más comunes incluyen dolor abdominal, diarrea y flatulencia.

60 En animales y humanos, los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana (AD), que incluye los ácidos adípico (C6), subérico (C8), sebácico (C10), y dodecanodioico (C12), derivan de la ω -oxidación de los correspondientes ácidos grasos o de la β -oxidación de ácidos dicarboxílicos de cadena más larga. En plantas, los AD son componentes de los polímeros protectores naturales cutina y suberina (Mingrone G, et al., Nutr Rev. 2006; 64:449-56). La densidad de energía de los AD es intermedia entre la glucosa y los ácidos grasos.

65 US 5.272.177 describe el uso del ácido sebácico y sus derivados como un sustrato de combustible adecuado en la nutrición enteral y parenteral durante estadios catabólicos graves como sepsis, choque, trauma múltiple y quemaduras.

JP 61171417 describe un antidiabético que contiene un ácido dicarboxílico alifático saturado o sal del mismo, que

muestra una acción promotora sobre la secreción de insulina cuando los niveles de azúcar en sangre son elevados.

Sallinari et al, en Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 291, E1051-1058, 2006, describe el uso del ácido dodecanoico (C12) en superar la inflexibilidad metabólica en sujetos con diabetes de tipo 2, y que el C12 puede ser un sustrato de energía adecuado durante el ejercicio mediante la reducción de la fatiga muscular en dichos sujetos.

Grecco et al, en Nutrition, 14(4), 1998, 351-357, describe que la infusión de C12 disminuye los niveles de glucosa en plasma a un rango normal en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente sin influir en los niveles de insulina en plasma, y sugiere que C12 puede representar un sustrato de combustible inmediatamente disponible para los requisitos de energía de los tejidos.

Raguso et al, en Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1, 1994, p-13, describe una reducción en la captación de glucosa en humanos a los que se les ha administrado sebacato sódico (C10) mediante infusión continua intravenosa.

Comenzando desde el estado previo de la técnica fue objeto de la presente invención proporcionar una composición y un uso que permita controlar los niveles de glucosa en la sangre de pacientes humanos o animales que sea segura de utilizar y no presente efectos secundarios que suelen ser comunes en las medicaciones conocidas en la materia. Esta composición debe ser adecuada para la aplicación enteral u oral.

Los presentes inventores se sorprendieron al observar que este objetivo puede solventarse mediante el uso de acuerdo con la reivindicación 1 y una composición de acuerdo con la reivindicación 19.

[Se encontró que una composición que comprende al menos un ácido dicarboxílico de cadena mediana, específicamente ácido sebácico (C10), o un derivado del mismo soluciona el objeto de la presente invención y puede utilizarse con éxito para la preparación de un producto para tratar o prevenir trastornos metabólicos.

En consecuencia, una realización de la presente invención está relacionada con una composición que comprende el ácido sebácico (C10) o un derivado del mismo para utilizar en el tratamiento o prevención, mediante la administración oral o enteral, de trastornos metabólicos.

También está relacionado con el uso de una composición que comprende ácido sebácico (C10) o un derivado del mismo para la preparación de un producto para utilizar en el tratamiento o prevención, mediante la administración oral o enteral, de trastornos metabólicos.

Los trastornos metabólicos incluye por ejemplo resistencia a la insulina periférica, alteración de la tolerancia a la glucosa y diabetes.

La composición o producto puede comprender además un ácido dicarboxílico de cadena mediana o un derivado del mismo. Los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en ácidos dicarboxílicos C4-C14. Más preferiblemente los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana se seleccionan del grupo que consiste en ácidos dicarboxílicos C6-C12 y comprende ácidos dicarboxílicos C6, C7, C8, C9, C10, C11 y C12. Son ejemplos el ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico.

Son más preferibles los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana que aparecen de forma natural seleccionados entre el grupo que consiste en ácido adípico (C6), ácido subérico (C8) ácido sebácico (C10), ácido dodecanedioico (C12). Los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana pueden utilizarse solos o en mezclas de dos o más ácidos dicarboxílicos.

Los derivados de los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana, específicamente ácido sebácico, comprenden compuestos que tras hidratarse, desesterificarse o acidificarse proporcionan los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana. Los derivados de los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana se seleccionan de entre el grupo que consiste de formas salinas de los ácidos dicarboxílicos, preferiblemente sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, y ésteres de ácidos dicarboxílicos, preferiblemente ésteres de glicerol, en particular triglicéridos, o ésteres de etanol.

Los ácidos dicarboxílicos de cadena mediana que ocurren de forma natural, específicamente el ácido sebácico, y sus derivados son en particular preferibles para el propósito de la presente invención. Deben aislarse de los productos alimenticios naturales y son, por lo tanto, normalmente muy bien tolerados por el cuerpo. Además, pueden proporcionarse en forma de extractos de productos alimenticios, por lo que no es necesario un proceso de purificación extensivo.

El producto preparado mediante el uso de la presente invención es preferiblemente un producto alimenticio, un suplemento alimenticio, un nutraceutico, un producto alimenticio veterinario o un medicamento. También puede ser una bebida o un producto cosmético.

El producto, en particular si es un producto alimenticio o una bebida puede también comprender una fuente de proteínas, una fuente de carbohidratos y/o una fuente de lípidos. Los presentes inventores han encontrado que esta composición puede aplicarse muy bien por vía oral o enteral. En contraste con una aplicación parental esta posee la ventaja que no es necesaria la punción de la piel de los pacientes y los correspondientes riesgos por ejemplo, se evitan las infecciones. Además, mientras que las composiciones parenterales no comprenden una fuente de proteínas, una fuente de carbohidratos y una fuente de lípidos de forma simultánea, ya que esto conduciría a la agregación durante el almacenamiento, resultando en riesgos graves para la salud del paciente tras la inyección, esto es por contra muy posible para aplicación oral y enteral.

El producto de la presente invención puede ser una fórmula nutricionalmente completa.

Puede utilizarse como fuente de proteína cualquier proteína alimentaria, por ejemplo proteínas animales (como proteínas de la leche, proteínas de la carne y proteínas del huevo); proteínas vegetales (como proteína de soja, proteína de trigo, proteína de arroz, y proteína de guisante); mezclas de aminoácidos libres; o combinaciones de los mismos. Proteínas de la leche como caseína y suero, y proteínas de soja son particularmente preferibles. Las proteínas pueden estar intactas o hidrolizadas o una mezcla de proteínas intactas o hidrolizadas. Será deseable suministrar parcialmente proteínas hidrolizadas (grado de hidrólisis entre 2 y 20%), por ejemplo para animales que se cree en riesgo de desarrollar alergia a la leche de vaca. Si son necesarias las proteínas hidrolizadas, el proceso de hidrólisis puede llevarse a cabo como se desee y como se conoce en la materia. Por ejemplo, un hidrolizado de proteína de suero puede prepararse mediante la hidrólisis enzimática de la fracción de suero en uno o más pasos. Si la fracción de suero utilizada como material de partida está libre sustancialmente de lactosa, se encuentra que la proteína sufre mucho menos bloqueo de lisina durante el proceso de hidrólisis. Esto permite reducir el alcance del bloqueo de lisina en alrededor un 15% en peso de la lisina total a menos de alrededor de un 10% en peso de lisina; por ejemplo alrededor de un 7% en peso de lisina que mejora enormemente la calidad nutricional de la fuente de proteína.

Si el producto incluye una fuente de grasas, la fuente de grasas preferiblemente proporciona de un 5% a un 40% de la energía de la composición; por ejemplo del 20% al 30% de la energía. Un perfil de grasa adecuado puede obtenerse utilizando una mezcla de aceite de canola, aceite de maíz y aceite de alto ácido oleico de girasol. La fuente de grasas puede también incluir aceite de palma o de coco, rico en cadenas medianas de triglicéridos.

Una fuente de carbohidratos puede proporcionar preferiblemente de un 40% a un 80% de la energía de la composición. Cualquier carbohidrato adecuado puede utilizarse, por ejemplo sacarosa, lactosa, glucosa, fructosa, sólidos de jarabe de maíz, maltodextrinas, y mezclas de los mismos.

La fibra alimentaria puede también añadirse si se desea. La fibra alimentaria pasa a través del intestino delgado son digerir por las enzimas y funciona como un agente volumétrico natural y como laxante. La fibra alimentaria puede estar soluble o insoluble y en general una mezcla de los dos tipos es preferible. Las fuentes adecuadas de fibra alimentaria incluye soja, guisante, avena, pectina, goma guar, goma Arábica, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, sialil-lactosa y oligosacáridos derivados de leches animales. Una mezcla preferible de fibra es una mezcla de inulina con una cadena de fructo-oligosacáridos más corta. Preferiblemente, si la fibra está presente, el contenido en fibra está entre 2 y 40 g/l de la composición consumida, más preferiblemente entre 4 y 10 g/l.

La composición puede también contener minerales y micronutrientes como elementos traza y vitaminas de acuerdo con las recomendaciones de los cuerpos gubernamentales como USRDA. Por ejemplo, la composición puede contener por dosis diaria uno o más de los siguientes micronutrientes en los rangos dados:- 300 a 500 mg de calcio, 50 a 100 mg de magnesio, 150 a 250 mg de fósforo, 5 a 20 mg de hierro, 1 a 7 mg de zinc, 0,1 a 0,3 mg de cobre, 50 a 200 µg de yodo, 5 a 15 µg de selenio, 1000 a 3000 µg de beta caroteno, 10 a 80 mg de Vitamina C, 1 a 2 mg de Vitamina B1, 0,5 a 1,5 mg de Vitamina B6, 0,5 a 2 mg de Vitamina B2, 5 a 18 mg de niacina, 0,5 a 2,0 µg de Vitamina B12, 100 a 800 µg de ácido fólico, 30 a 70 µg de biotina, 1 a 5 µg de Vitamina D, 3 a 10 µg de Vitamina E.

Uno o más emulsificantes de calidad alimentaria pueden incorporarse a la composición si se desea; por ejemplo ésteres de ácido diacetiltartárico de mono- y diglicéridos, lecitina.

La cantidad de ácido sebácico o derivado del mismo a administrar de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado y dependerá, por ejemplo, del peso y edad del paciente a tratar, su condición, en particular su salud y la cantidad y tipo de alimento consumido.

No obstante, en general es preferible que al menos un ácido dicarboxílico de cadena mediana o derivado del mismo esté presente en el producto en una cantidad de 1g-40g por dosis diarias.

El producto de la presente invención puede contener además hidrocoloides protectores (como gomas, proteínas, almidones modificados), enlazantes, agentes formadores de películas, agentes/materiales encapsulantes, materiales de pared/coraza, compuestos de matriz, recubridores, emulsificantes, agentes activos de superficie, agentes solubilizantes (aceites, grasas, ceras, lecitinas, etc.), adsorbentes, transportadores, agentes de relleno, co-compuesto, agentes dispersantes, agentes humectantes, ayudantes al procesado (solventes), agentes fluidificantes,

agentes enmascarantes del sabor, agentes espesantes, agentes gelatinizantes, agentes gelificantes, antioxidantes y antimicrobianos. La composición puede también contener aditivos y adyuvantes farmacéuticos convencionales, excipientes y diluyentes, incluyendo, sin limitarse a, agua, gelatina de cualquier origen, gomas vegetales, sulfonato de lignina, talco, azúcares, almidón, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, emulsificantes, tampones, lubricantes, colorantes, agentes humectantes, agentes de relleno, y similares. En todos los casos, dichos componentes adicionales se seleccionarán respecto a su adecuación para el destinatario .

El producto preparado mediante el uso de la presente invención puede también comprender al menos un tipo de bacteria de calidad alimentaria, en particular probióticos. "Bacteria de calidad alimentaria" significa una bacteria que se utiliza y generalmente segura para su uso en alimentos. Los probióticos son microorganismos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio saludable para el huésped.

Modificaciones en la flora intestinal se cree que está asociada a la obesidad. Estos cambios se han demostrado en ratones obesos que afectan al potencial metabólico de la microbiota intestinal que resulta en u aumento de la capacidad de captar energía de la dieta (Turnbaugh PJ, et al., Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006). Dichas modificaciones de la microbiota intestinal se proponen para contribuir a la patofisiología de la obesidad. Los probióticos, las bacterias beneficiosas presentes en los alimentos o suplementos alimenticios, son conocidos por modificar la microbiota intestinal (Fuller R & Gibson GR, Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. Scy J. Gastroenterol. 1997).

Los probióticos que se utilizan preferiblemente en el producto de la presente invención se seleccionan de entre el grupo que consiste en el grupo de Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus y Saccharomyces o mezclas de los mismos, en particular seleccionados de entre el grupo que consiste en Bifidobacterium longum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus salivarius, Streptococcus faecium, Saccharomyces boulardii y Lactobacillus reuteri o mezclas de los mismos, preferiblemente seleccionados de entre el grupo que consiste en Lactobacillus johnsonii NCC 533 (CNCM I-1225), Bifidobacterium longum NCC 490 (CNCM I-2170), Bifidobacterium longum NCC 2705 (CNCM I-2618), Bifidobacterium lactis Bb12, Bifidobacterium lactis NCC2818 (CNCM I-3446), Lactobacillus paracasei NCC 2461 (CNCM I-2116), Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus rhamnosus NCC4007 (CGMCC1.3724) Enterococcus faecium SF 68 (NCIMB 10415), y mezclas de los mismos.

También pueden añadirse los prebióticos, por ejemplo para apoyar la función de los probióticos o porque poseen un efecto positivo en la digestión por sí mismos. En consecuencia, el producto preparado por la utilización de la presente invención puede además contener al menos un prebiótico. "Prebiótico" significa sustancias alimentarias que pretenden promover el crecimiento de bacterias probióticas en los intestinos. Preferiblemente el prebiótico puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en oligosacáridos y opcionalmente contienen galactosa, manosa, soja y/o inulina; fibras dietéticas; o mezclas de las mismas.

Preferiblemente, el producto preparado para utilizar en la la presente invención debe administrarse a sujetos pre-diabéticos o diabéticos.

La resistencia a la insulina representa una insensibilidad de los tejidos periféricos (por ejemplo, músculo, hígado, tejido adiposo) a los efectos de la insulina sobre la captación de glucosa. Para compensar esto, el páncreas libera mucha más insulina que la que normalmente dispara de forma adecuada la absorción de glucosa en las células. Esto conduce a niveles altos de insulina en plasma (hiperinsulinemia). La resistencia a insulina en personas normoglicémicas está definida como nivel de insulina en plasma en ayunas $\geq 16,7$ mU/l (Ascaso JF, et al., Diabetes Care. 2003:3320-5).

La pre-diabetes está caracterizada por una alteración de la tolerancia a la glucosa y una alteración de la glucosa en ayunas. En algún punto comienza una pérdida de control de la glucosa en sangre, que resulta en una alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) o una alteración de la glucosa en ayunas (AGA) y puede finalmente resultar en una DT2. Por lo tanto ATG y AGA se refieren a estados metabólicos intermedios entre la homeóstasis normal de la glucosa y la diabetes. AGA está definida como nivel de azúcar en sangre en ayunas entre 6,1 y 7,0 mmol/L. ATG se define si el nivel de azúcar en sangre está entre 7,8 y 11,1 mmol/L dos horas tras la administración de una bebida de glucosa que contiene 75 g de glucosa.

La diabetes es una condición metabólica que se caracteriza principalmente por niveles altos de glucosa en sangre que resultan de la incapacidad del cuerpo de producir o utilizar insulina. Los niveles de azúcar en sangre en ayunas superiores a 7,8 mmol/L o niveles de azúcar en sangre de más de 11,1 mmol/L indica diabetes.

Se hace referencia respecto a esto en la Figura 1.

La diabetes de tipo 1 (DT1), también denominada diabetes insulino-dependiente, está provocada por una enfermedad autoinmune en el que el sistema defensivo del cuerpo ataca a las células productoras de insulina. las personas con DT1 no producen insulina o producen muy poca.

La diabetes de tipo 2 (DT2), que es el tipo más común (alrededor del 90% de todas las diabetes), está fuertemente asociada con un exceso de grasa corporal, especialmente cuando se concentra en el abdomen.

5 El producto preparado utilizando la presente invención se considera que es particularmente efectivo, si se administra durante o tras una comida. Por supuesto, el producto preparado utilizando la presente invención puede formar parte de la comida o incluso representar una comida completa. Tras la comida significa dentro de 1 hora, preferiblemente dentro de 30 minutos, e incluso más preferiblemente dentro de 15 minutos tras la finalización de la comida.

10 Los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que el producto preparado mediante la utilización de la presente invención poseía varios efectos beneficiosos para el cuerpo.

Los sujetos tratados mostraron una reducción significativa en la glucemia postprandial. Su tasa de secreción de insulina disminuyó de forma marcada. Además, la producción de glucosa endógena y la gluconeogénesis disminuyeron. De forma simultánea, se observe un aumento significativo en la eliminación de glucosa postprandial.

15 En consecuencia, el producto preparado utilizando la presente invención puede utilizarse para tratar o prevenir la hiperglucemia. Varios trastornos están ligados a la hiperglucemia. En consecuencia, estos trastornos también pueden tratarse o prevenirse mediante la utilización de la presente invención. Por ejemplo, pueden evitarse la nefropatía, retinopatía, enfermedades cardíacas y cardiovasculares mediante la utilización de la presente invención.

20 El producto preparado de acuerdo con la presente invención también puede utilizarse para mejorar la eliminación de glucosa. También puede utilizarse para inhibir, al menor de forma parcial, la producción de glucosa hepática y/o para reducir la producción de glucosa endógena.

25 Una realización adicional de la presente invención está relacionada con la utilización del producto para tratar o prevenir la diabetes, en particular la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.

30 Una realización adicional de la presente invención está relacionada con una composición, en particular una composición alimentaria, que comprende ácido sebácico o un derivado del mismo. Todas las características descritas anteriormente para la utilización de la presente invención pueden aplicarse igualmente a esta composición de la presente invención. En particular, la composición de la presente invención puede contener opcionalmente un probiótico. Además, puede contener un prebiótico.

35 Será evidente para los expertos en la materia que se pueden combinar libremente todas las características aquí descritas sin alejarse del alcance de la invención tal y como se describe. En particular, todas las características descritas para su uso en la presente invención también se aplican a la composición que comprende al menos un ácido dicarboxílico de cadena media o un derivado del mismo para tratar o prevenir los trastornos metabólicos.

40 Realizaciones y ventajas adicionales de la presente invención son aparentes a partir de los siguientes ejemplos y figuras.

La Figura 1 muestra como la hiperinsulinemia conduce de la resistencia a la insulina a un trastorno de tolerancia a la glucosa y como la hiperglucemia conduce de un trastorno de tolerancia a la glucosa a la diabetes.

45 La Figura 2 muestra la evolución a lo largo del tiempo de la glucosa y la insulina en plasma de individuos sanos tras la ingestión sin C10, 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de lípidos más agua; 23 g de C10, 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de AD C10 (23 g) más agua, o de 10 g de C10, 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de lípidos más 10 g de C10 más agua. La ingestión de los diferentes alimentos se realizó a los 100 min.

50 La Figura 3 muestra la evolución a lo largo del tiempo de la glucosa y la insulina en plasma en pacientes DT2 tras la ingestión sin C10, 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de lípidos más agua; 23 g de C10, 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de AD C10 (23 g) más agua, o 10 g de C10, 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de lípidos más 10 g de C10 más agua. La ingestión de los diferentes alimentos se realizó a los 100 min.

55 La Figura 4 muestra la evolución a lo largo del tiempo del sebacato en plasma en sujetos sanos.

La Figura 5 muestra la evolución a lo largo del tiempo del sebacato en plasma en sujetos DT2.

60 Ejemplos:

Los efectos agudos de la ingestión oral de ácido sebácico en la glucemia postprandial, gluconeogénesis hepática y glucógenolisis se analizaron en sujetos DT2 y voluntarios sanos durante la ingestión de un alimento mixto para el desayuno.

65 Se igualó la distribución de género, edad e índice de masa corporal entre los pacientes diabéticos de tipo 2 y los

sujetos sanos como se puede observar en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1	Edad	Altura (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	FFM (kg)	FM (kg)
Sujetos sanos (4M/6H)	47,2 ± 6,03	173,8 ± 7,68	80,8 ± 12,67	26,63 ± 3,03	62,62 ± 6,80	18,18 ± 8,71
Sujetos diabéticos tipo 2 (5M/5H)	52,1 ± 6,98	170,7 ± 6,53	81,94 ± 15,97	27,98 ± 4,08	59,86 ± 11,23	22,08 ± 6,80

Los sujetos ingirieron la siguiente fórmula alimenticia

Grupo sin C10 (grupo control): 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de lípidos más agua
 Grupo 23 g de C10: 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de AD C10 (23 g) más agua
 Grupo 10 g de C10: 50% de CHO, 15% de proteína y 35% de lípidos más 10 g de C10 más agua

Los resultados del estudio piloto cruzado ciego simple mostraron en sujetos DT2 (n=10)

una reducción postprandial significativa en:

- el área bajo la curva (AUC) de glucemia con los alimentos de 10 g (-17%) y 23 g de AD C10 (-16%)
- la tasa de secreción de insulina con el alimento de 23 g de AD C10 (-35%)
- la producción de glucosa endógena con el alimento de 10 g (-10%) y 23 g de AD C10 (-9%)
- la gluconeogénesis (%) con el alimento de 10 g (-2,1%) y 23 g de AD C10 (-2,3%)

Un aumento postprandial significativo en:

- el aclaramiento de glucosa con el alimento de 10 g (+12,6%) y 23 g de AD C10 (+ 8,2%)

En sujetos sanos (n=10), solo el AUC de la insulinemia postprandial se redujo de forma significativa (- 38%; 23 g de ácido sebáico)

En los pacientes DT2, el efecto del C10 fue más marcado, como se muestra en la Figura 3 respectivamente con los seguimientos a lo largo del tiempo con la glucosa en plasma y la insulina en plasma.

La Figura 4 muestra el seguimiento a lo largo del tiempo del sebacato en plasma en sujetos sanos. El pico se alcanzó tras 320 minutos desde el inicio del experimento, es decir 200 minutos tras la ingestión del alimento enriquecido con C10. El pico de C10 se observe más tarde (retraso de 40 minutos) tras la ingestión de 23 g de C10.

La Figura 5 muestra el seguimiento a lo largo del tiempo del sebacato en plasma en sujetos DT2. La concentración de C10 en plasma aumentó hasta valores de alrededor de 1,5 veces superiores a los que se alcanzaron en los controles, sin embargo los tiempos del pico se mantuvieron. Otra diferencia fue que en los diabéticos las dos curvas (10 g frente a 23 g) se solaparon hasta los 320 minutos, y luego la concentración de C10 disminuyó lentamente en los pacientes alimentados con 23 g de C10 comparado con los de 10 g de C10.

La Tabla 2 resume los valores medios y el error estándar de las medias (EEM) del área bajo la curva (AUC) de la insulina, AUC de la glucosa y las tasas de secreción de insulina (TSI) tras las comidas. La AUC de la glucosa fue significativamente inferior en pacientes diabéticos tras el alimento que contenía 10 g de C10.

La TSI se redujo de forma significativa tras la comida en la que los lípidos se sustituyeron con 23 g de C10 tanto en sujetos sanos como en pacientes diabéticos.

Tabla 2	SUJETOS SANOS			SUJETOS DIABÉTICOS TIPO 2		
0-420 minutos	Media	EEM	P	Media	EEM	P
AUC de la insulina sin C10 (pM)	63609,30	9531,96		39343,20	7789,74	
AUC de la insulina 10 g de C10 (pM)	51112,80	8521,08		33535,50	5527,50	
AUC de la insulina 23 g de C10 (pM)	39234,00	6780,18	0,022	29463,00	4315,86	
AUC de la glucosa sin C10 (mM)	38278,08	1493,35		52496,40	6474,09	
AUC de la glucosa 10 g de C10 (mM)	37445,93	1354,06		43655,70	4902,50	0,028
AUC de la glucosa 23 g de C10 (mM)	38119,95	1034,10		44185,28	5203,04	0,049
TSI total sin C10 (nmol)	105,82	12,62		219,99	34,33	
TSI total 10 g de C10 (nmol)	101,15	16,49		213,69	46,30	
TSI total 23 g de C10 (nmol)	93,60	14,00		142,27	26,48	0,036

La Tabla 3 muestra la producción de glucosa endógena (PGE), la tasa de aparición total de glucosa deuterada (Ta), la GlucoNeoGénesis (GNG) y la eliminación de glucosa tanto en los sujetos sanos como en los pacientes diabéticos de tipo 2. En los pacientes diabéticos de tipo la PGE se redujo de forma significativa tras las comidas enriquecidas en C10 comparado con el alimento estándar. La GNG fue superior en los pacientes diabéticos en comparación con

los sujetos sanos tras el alimento estándar de prueba, pero se redujo de forma significativa tras ambas comidas enriquecidas en C10. La ingestión de C10 mejoró de forma significativa la eliminación de glucosa tanto en sujetos sanos como en los pacientes diabéticos.

Tabla 3	SANOS SUJETOS			SUJETOS DIABÉTICOS TIPO 2		
	Sin C10	10 g de C10	33 g de C10	Sin C10	10 g de C10	23 g de C10
PGE ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}_{\text{ffm}}^{-1}$)	6,52 $\pm$ 2,45	6,30 $\pm$ 2,45	6,172 $\pm$ 0,68	10,97 $\pm$ 4,89	7,81 $\pm$ 3,27*	7,00 $\pm$ 2,47*
Ta total ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}_{\text{ffm}}^{-1}$)	20,76 $\pm$ 2,00	20,60 $\pm$ 2,88	21,20 $\pm$ 1,30	20,10 $\pm$ 2,70	19,60 $\pm$ 2,41	20,32 $\pm$ 2,19
Gluconeogénesis (%)	32,40 $\pm$ 5,26	31,28 $\pm$ 5,07	31,20 $\pm$ 3,63	42,98 $\pm$ 3,40	40,86 $\pm$ 3,62*	40,72 $\pm$ 4,00§
Eliminación glucosa ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	2,55 $\pm$ 0,30	2,73 $\pm$ 0,24 [#]	2,74 $\pm$ 0,36 [#]	1,58 $\pm$ 0,19	1,76 $\pm$ 0,13 [#]	1,7 $\pm$ 0,21 [§]
EGP, producción de glucosa endógena; Ra, tasa de aparición; GNG, gluconeogénesis * = P<0,02; # = P<0,01; § = P<0,05						

5 En los sujetos DT2, una posible explicación del efecto del ácido sebácico en la reducción de la concentración de glucosa en plasma tras una comida mixta energética equilibrada es que el AD C10 mejora la incorporación de glucosa hacia los tejidos – como se muestra con una eliminación de glucosa superior - y probablemente aumenta el almacenamiento de glucosa en el hígado, en forma de glucógeno, y reduce la salida de glucosa hepática. Es relevante que este efecto también se observa tras la administración de 10 g de AD C10, incluso en presencia de

10 lípidos en el alimento de prueba.

Una fórmula nutricional típica que contiene AD de cadena media puede contener entre 1 y 30 g de AD por ración para una persona adulta.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. La utilización de una composición que comprende ácido sebácico (C10), o un derivado del mismo seleccionado de entre las sales y los ésteres del ácido, para la preparación de un producto para su utilización en el tratamiento o prevención, mediante su administración por vía oral o enteral, de trastornos metabólicos.
- 10 2. Una composición que comprende ácido sebácico (C10), o un derivado del mismo seleccionado de entre las sales y los ésteres del ácido, para su utilización en el tratamiento o prevención, mediante su administración por vía oral o enteral, de trastornos metabólicos.
- 15 3. La utilización de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el producto o composición es un producto alimenticio, un suplemento alimenticio, un nutracéutico, un producto alimenticio para mascotas o un medicamento.
- 20 4. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en la que el producto o composición además comprenda un ácido dicarboxílico de cadena media o un derivado del mismo seleccionado de entre las sales y los ésteres del ácido, una fuente de proteínas, una fuente de carbohidratos y/o una fuente de lípidos.
- 25 5. La utilización o la composición de acuerdo con la reivindicación 4 en la que el ácido dicarboxílico de cadena media se selecciona de entre el grupo que consiste en el ácido adípico (C6), ácido subérico (C8), ácido dodecanodioico (C12), y mezclas de los mismos.
- 30 6. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en la que los derivados del ácido sebácico (C10) y/o los derivados de los ácidos dicarboxílicos de cadena media se seleccionan de entre las sales sódicas, potásicas, cálcicas y magnésicas, y los ésteres del ácido se seleccionan de entre ésteres de glicerol y ésteres de etanol.
- 35 7. La utilización o la composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que los ésteres de glicerol se seleccionan de entre triglicéridos.
- 40 8. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en la que el ácido sebácico (C10) o un derivado del mismo está presente en el producto en una cantidad de 1 g- 50 g por dosis diaria.
- 45 9. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en la que el producto comprende al menos un tipo de bacterias de grado alimentario, en particular probióticas.
- 50 10. La utilización o la composición de acuerdo con la reivindicación 9, que se caracteriza por que las bacterias probióticas se seleccionan de entre el grupo que consiste en Bifidobacterium, Lactobacillus, Streptococcus y Saccharomyces o mezclas de las mismas, en particular se seleccionan de entre el grupo que consiste en Bifidobacterium longum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus salivarius, Streptococcus faecium, Saccharomyces boulardii y Lactobacillus reuteri o mezclas de los mismos, preferiblemente se seleccionan de entre el grupo que consiste en Lactobacillus johnsonii NCC 533 (CNCM I-1225), Bifidobacterium longum NCC 490 (CNCM I-2170), Bifidobacterium longum NCC 2705 (CNCM I-2618), Bifidobacterium lactis Bb12, Bifidobacterium lactis NCC2818 (CNCM I-3446), Lactobacillus paracasei NCC 2461 (CNCM I-2116), Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus rhamnosus NCC4007 (CGMCC 1.3724), Enterococcus faecium SF 68 (NCIMB 10415) y mezclas de los mismos.
- 55 11. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en la que el producto o composición además contiene al menos un prebiótico.
- 60 12. La utilización o la composición de acuerdo con la reivindicación 11 que se caracteriza por que en ésta el prebiótico se selecciona de entre el grupo que consiste en los oligosacáridos y opcionalmente contiene galactosa, manosa, soja y/o inulina, fibras alimentarias o mezclas de los mismos.
- 65 13. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en las que la composición o producto es para su administración a sujetos prediabéticos o diabéticos.
14. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en las que la composición o producto es para su administración durante o tras una comida.
15. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en las que la composición o producto es para su uso en el tratamiento o prevención de la hiperglucemia.
16. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en las que la composición o producto es para su uso en la mejora de la eliminación de la glucosa y/o sensibilidad a la insulina.

- 5 17. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en las que la composición o producto es para su uso en la inhibición de la producción de glucosa hepática y/o producción de glucosa endógena.
18. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en las que la composición o producto es para su uso en el tratamiento o prevención de la diabetes, en particular la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2.
- 10 19. La utilización o la composición de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes en las que la composición o producto es para su uso en el tratamiento o prevención de los trastornos relacionados con la hiperglucemia, como la nefropatía, retinopatía y las enfermedades cardíacas y cardiovasculares.

Figura 1:

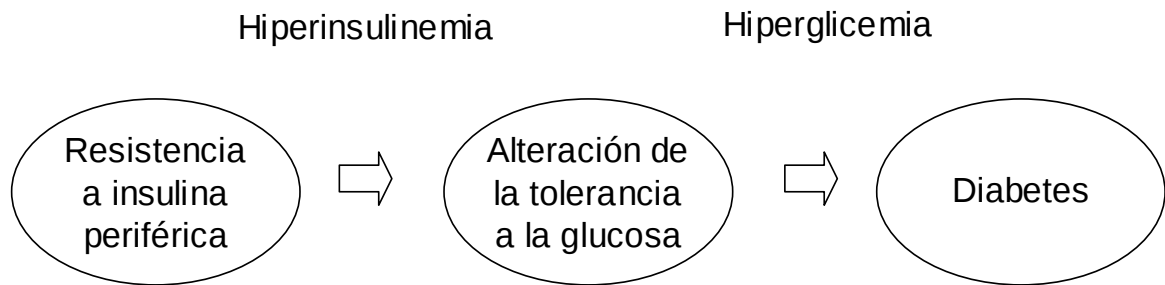


Figura 2:

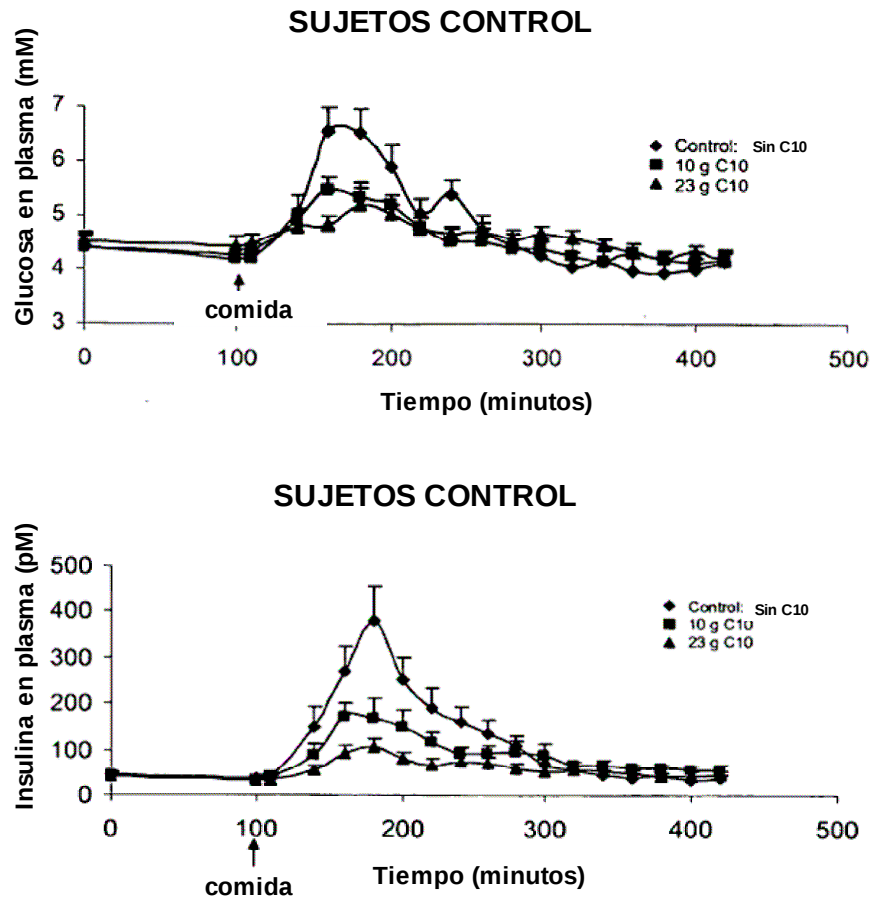
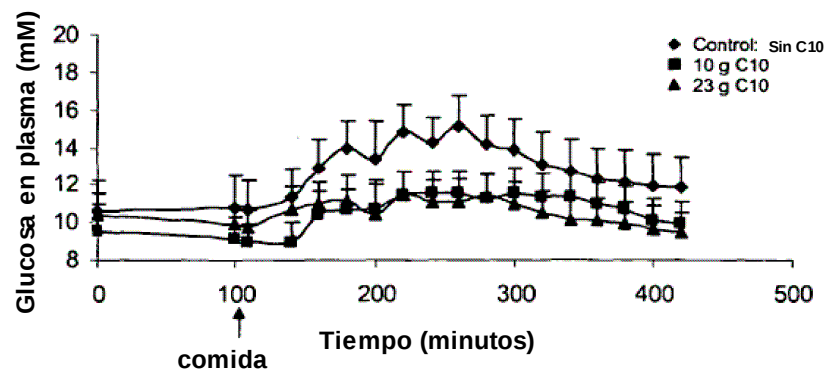


Figura 3:

SUJETOS DIABÉTICOS TIPO 2



SUJETOS DIABÉTICOS TIPO 2

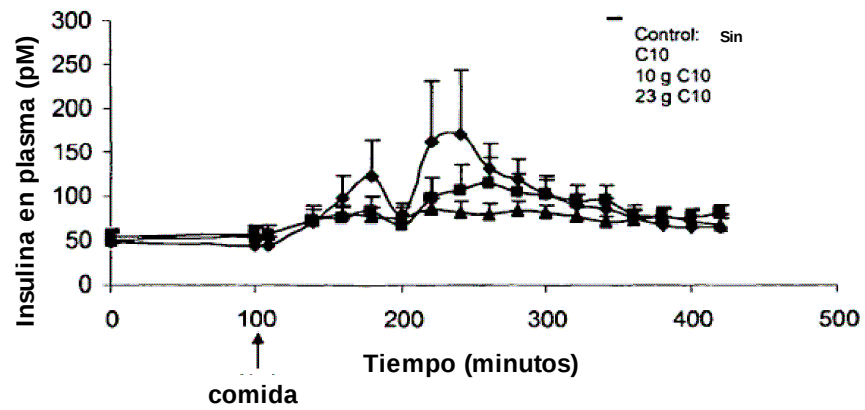


Figura 4:

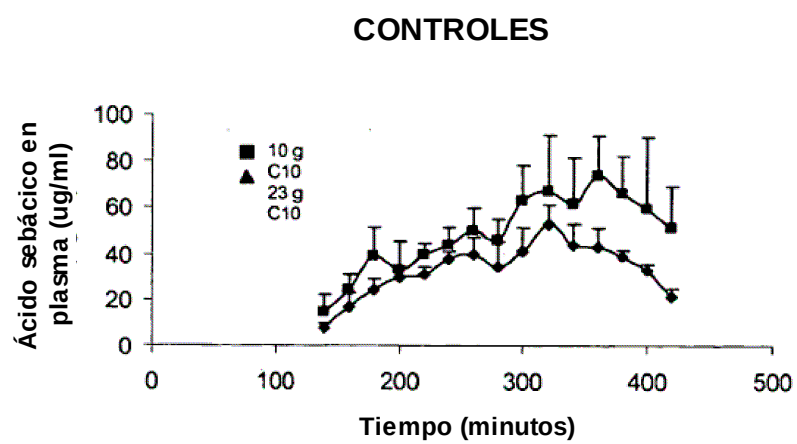


Figura 5:

