

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 229**

51 Int. Cl.:

**A61K 33/24** (2006.01)

**A61K 9/52** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2008 E 08731918 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2134351**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para la liberación sostenida de cromo**

30 Prioridad:

**13.03.2007 US 894601 P**

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

**08.08.2016**

73 Titular/es:

**JDS THERAPEUTICS, LLC (100.0%)  
1 Manhattanville Road, Suite 104  
Purchase, NY 10577, US**

72 Inventor/es:

**KOMOROWSKI, JAMES**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 579 229 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

Procedimientos y composiciones para la liberación sostenida de cromo

## 5 SOLICITUDES RELACIONADAS

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10

**[0001]** Se describen en el presente documento composiciones que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en un complejo de cromo hidrófilo y un complejo de cromo lipófilo, y a sus usos, así como a composiciones que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en un primer y un segundo complejo de cromo, en las que el primer complejo de cromo se absorbe más rápidamente que el segundo complejo de cromo, y a sus usos. También se describe en el presente documento el uso de composiciones que comprenden, consisten esencialmente o consiste en cromo e histidina, complejo de histidinato de cromo, trihistidinato de cromo, complejo de polihistidinato de cromo, acetato de cromo, cloruro de cromo o nicotinato de cromo o combinaciones de los mismos, incluyendo, sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos en combinación con otro complejo de cromo para la liberación sostenida de cromo. Estas composiciones son útiles para mejorar una variedad de afecciones incluyendo el síndrome cardiometabólico y afecciones, enfermedades y trastornos relacionados, mejorar la tolerancia a la glucosa y el metabolismo de la glucosa, tratamiento de la resistencia a la insulina, reducir los niveles de glucosa preprandiales y posprandiales, reducir la hiperglucemia y estabilizar la glucosa en el suero, reducir los ácidos grasos libres, reducir los niveles de cortisol, mejorar los perfiles de lípidos y promover la pérdida de peso.

25

Descripción de la técnica relacionadaSíndrome cardiometabólico

30

**[0002]** El síndrome cardiometabólico (SCM) describe una constelación de anomalías cardiovasculares, renales, metabólicas, protrombóticas e inflamatorias inadaptadas. El SCM está reconocido como una enfermedad por la Sociedad Americana de Endocrinología, el Programa de Educación Nacional del Colesterol y la Organización Mundial de la Salud, y se caracteriza por diferentes características destacadas tales como la obesidad, hipertensión, dislipidemia, tolerancia alterada a la glucosa, aumento de marcadores inflamatorios tales como proteína C reactiva (CRP), citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleuquinas 6 y 10 (IL-6 a IL-10), cambios en las moléculas de adhesión celular, cambios protrombóticos y fibrinolíticos, aumento del estrés oxidativo y disfunción endotelial. Juturu, 2006 *DPG Medical Nutrition Therapy*. Varias de las afecciones asociadas con el SCM, p. ej., obesidad, hiperlipidemia y diabetes, tienen una función causal en enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, que actualmente explican una proporción considerable de mortalidad y morbilidad en sociedades desarrolladas, en desarrollo y subdesarrolladas.

40

Aterosclerosis

45

**[0003]** La aterosclerosis es una enfermedad que avanza lentamente caracterizada por la acumulación de colesterol dentro de la pared arterial. Sin querer estar ligado por ninguna teoría particular y solamente con el fin de ampliar el conocimiento en el campo, se cree que los lípidos depositados en lesiones ateroscleróticas derivan principalmente de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apo B) en el plasma, que incluye quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. Las lipoproteínas que contienen apo B, y en particular las LDL, están asociadas con resultados adversos en la salud. En cambio, los niveles en el suero de HDL se correlacionan inversamente con la cardiopatía coronaria. De hecho, se considera que niveles altos en el suero de HDL son un factor de riesgo negativo para la ECV, y los estudios sugieren que niveles altos de HDL en el plasma no solo son protectores contra la enfermedad arterial coronaria, sino que pueden realmente inducir la regresión de la placa aterosclerótica. Véase, p. ej., Badimon y col., 1992 *Circulation* 86:(Suppl. III) 86 94; Dansky y Fisher, 1999, *Circulation* 100:1762 3. Los datos también sugieren que el colesterol no HDL (no HDL-C) puede ser un mejor predictor del factor de riesgo de ECV que el LDL-C. El Panel de tratamiento del adulto (*the Adult Treatment Panel*, ATP-III) recomendaba usar el no HDL-C para evaluar el riesgo de ECV en pacientes con diabetes mellitus de tipo II.

55

Colesterol

**[0004]** Como se ha discutido antes, el colesterol elevado en el suero está asociado con la cardiopatía coronaria. El colesterol en la circulación es transportado por lipoproteínas del plasma, que son partículas compuestas de lípidos complejos y proteínas que transportan lípidos en la sangre. La lipoproteína de baja densidad (LDL) y la lipoproteína de alta densidad (HDL) son las principales proteínas transportadoras de colesterol. La LDL se cree que es responsable del suministro de colesterol desde el hígado, donde se sintetiza u obtiene de fuentes de la dieta, a tejidos extrahepáticos en el cuerpo. El "transporte de colesterol inverso" se refiere al transporte de colesterol desde los tejidos hepáticos al hígado, donde es catabolizado y eliminado. Se cree que las partículas de HDL del plasma tienen una función principal en el proceso de transporte inverso, actuando como depuradores del colesterol tisular. La HDL también es responsable de la eliminación de lípido no colesterol, colesterol oxidado y otros productos oxidados del torrente sanguíneo. Recientemente, se ha propuesto el índice aterogénico del plasma (AI), definido como el logaritmo [log] de la relación de la concentración plasmática de triglicéridos (TG) a colesterol-HDL (TG/HDL-C) como un marcador predictivo para la aterogenicidad del plasma y está positivamente correlacionado con la enfermedad cardiovascular (EVC). Las anomalías de las subclases de lipoproteínas que acompañan a la resistencia a la insulina se caracterizan por partículas de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) enriquecidas en triglicéridos; partículas de LDL empobrecidas en colesterol, pequeñas; y partículas de HDL pequeñas. Además, se han asociado muchos estados graves de resistencia a la insulina con cifras progresivamente mayores de partículas de VLDL, partículas de lipoproteínas de densidad intermedia, y los más importante, partículas LDL. La fuerte correlación del índice aterogénico en el plasma con el tamaño de las partículas de lipoproteínas puede explicar su asociación con el riesgo de enfermedad cardiovascular (EVC). La dislipidemia aterogénica da como resultado una mayor formación de placa aterosclerótica debido al desequilibrio entre un mayor número de partículas de LDL densas, pequeñas, que llevan colesterol al endotelio vascular, y un menor número de partículas de HDL, que eliminan el colesterol de los vasos ateroscleróticos. La resistencia a la insulina es el defecto fisiológico inicial en la patogénesis de la diabetes, tal como la diabetes mellitus de tipo II ("DMT2"); el fenotipo de lipoproteína aterogénica asociado aumenta considerablemente el riesgo de ECV. La combinación de estos factores puede conducir al síndrome cardiometabólico, que es diferentes del síndrome metabólico. La hiperinsulinemia a menudo agrupada con otros factores de riesgo cardiovasculares; la presencia de hiperinsulinemia endógena combinada con hipertrigliceridemia (HTG), mayor índice de masa corporal, y menor HDL-C, aumentan el riesgo de muerte por CHD en pacientes con DMT2. Castro et al, 2003, *Curr Hypertens Rep*.5(5):393-40; Lastra y col. 2006, *Curr Diab Rep*. 6(3):207-12.

#### Transporte de colesterol

**[0005]** El sistema de transporte de gases se puede dividir en dos rutas: una exógena para el colesterol y triglicéridos absorbidos desde el intestino, y una endógena para el colesterol y triglicéridos que entran en el torrente sanguíneo desde el hígado y otros tejidos no hepáticos.

**[0006]** En la ruta exógena, las grasas de la dieta son empaquetadas en partículas de lipoproteínas llamadas quilomicrones, que entran en el torrente sanguíneo y suministrar sus triglicéridos al tejido adiposo para el almacenamiento y al músculo para la oxidación para suministrar energía. El resto de los quilomicrones que contienen ésteres de colesterilo, se eliminan de la circulación mediante un receptor específico encontrado solo en células hepáticas. Este colesterol después está disponible de nuevo para el metabolismo celular o para reciclado a tejidos extrahepáticos como lipoproteínas del plasma.

**[0007]** En la ruta endógena, el hígado segrega una partícula de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) grande al torrente sanguíneo. El núcleo de la VLDL consiste principalmente en triglicéridos sintetizados en el hígado, con una cantidad menor de ésteres de colesterilo sea sintetizados en el hígado o reciclados de quilomicrones. Se presentan dos proteína predominantes en la superficie de las VLDL, apolipoproteína B-100 (apo B-100) y apolipoproteína E (apo E), aunque están presentes otras apolipoproteínas, tales como la apolipoproteína CIII (apo CIII) y apolipoproteína CII (apo CII). Cuando las VLDL llegan a los capilares del tejido adiposo o el músculo, sus triglicéridos son extraídos. Esto produce la formación de una nueva clase de partículas llamadas lipoproteína de densidad intermedia (IDL) o VLDL residual, de menor tamaño y enriquecida en ésteres de colesterilo con respecto a una VLDL, pero que retiene sus dos apoproteínas.

**[0008]** En seres humanos, aproximadamente la mitad de las partículas de IDL son eliminadas de la circulación rápidamente, en general en el espacio de 2 a 6 horas de su formación. Esto se debe a que las partículas IDL se unen estrechamente a células del hígado, que extraen colesterol IDL para hacer nuevas VLDL y ácidos biliares. La IDL que no es absorbida por el hígado es catabolizada por la lipasa hepática, una enzima unida a proteoglicanos en las células hepáticas. La Apo E se disocia de la IDL cuando se transforma en LDL. La Apo B-100

es la única proteína de la LDL.

**[0009]** Principalmente, el hígado absorbe y degrada el colesterol de la circulación a ácidos biliares, que son los productos finales del metabolismo del colesterol. La absorción de partículas que contienen colesterol es mediada por receptores de LDL, que están presentes en concentraciones altas en hepatocitos. El receptor de LDL se une tanto a la apo E como a la apo B-100 y es responsable de la unión y eliminación tanto de la IDL como de la LDL de la circulación. Además, los receptores residuales son responsables de la eliminación de quilomicrones y VLDL residuales, es decir, IDL. Sin embargo, la afinidad de la apo E por el receptor de LDL es mayor que la de la apo B-100. Como resultado, las partículas de LDL tienen una duración de vida en la circulación mucho más larga que las partículas IDL; la LDL circula durante una media de dos días y medio antes de unirse a receptores de LDL en el hígado y otros tejidos. Los niveles altos en el suero de LDL están asociados positivamente con la cardiopatía coronaria. Por ejemplo, en la aterosclerosis el colesterol derivado de la LDL de la circulación se acumula en las paredes de las arterias. Esta acumulación forma placas voluminosas que inhiben el flujo de sangre hasta que finalmente se forma un coágulo, que obstruye una arteria que finalmente puede conducir al ataque cardíaco o accidente cerebrovascular

**[0010]** Finalmente, la cantidad de colesterol intracelular liberado de la LDL controla el metabolismo del colesterol celular. La acumulación de colesterol celular derivado de las VLDL y LDL controla tres procesos. Primero, reduce la capacidad de la célula para hacer su propio colesterol desactivando la síntesis de HMGCoA reductasa, una enzima clave en la ruta biosintética del colesterol. Segundo, la entrada de colesterol derivado de LDL promueve el almacenamiento del colesterol por la acción de la colesterol aciltransferasa ("ACAT"), la enzima celular que convierte el colesterol en ésteres de colesterol que son depositados en gotas de almacenamiento. Tercero, la acumulación de colesterol dentro de la célula dirige un mecanismo de retroalimentación que inhibe la síntesis celular de los nuevos receptores de LDL. Las células, por lo tanto, ajustan su complemento de receptores de LDL de modo que llevan suficiente colesterol para satisfacer sus necesidades metabólicas, sin sobrecarga.

**[0011]** Los niveles altos de lipoproteínas que contienen apo B pueden estar atrapados en el espacio subendotelial de una arteria y sufrir oxidación. La lipoproteína oxidada es reconocida por receptores depuradores en macrófagos. La unión de la lipoproteína oxidada a los receptores depuradores puede enriquecer los macrófagos con colesterol y ésteres de colesterol independientemente del receptor de LDL. Los macrófagos también pueden producir ésteres de colesterol por la acción de ACAT. La LDL también puede formar complejo con una glucoproteína de alto peso molecular llamada apolipoproteína (a), conocida también como apo(a), por un enlace disulfuro. El complejo de LDL-apo(a) se conoce como lipoproteína(a) o Lp(a). Niveles elevados de Lp(a) son perjudiciales, habiéndose asociado con aterosclerosis, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, infarto cerebral y reestenosis después de angioplastia. Wang y col. 2006, *J Lipid Res.* 5.

#### Transporte inverso de colesterol

**[0012]** Las células periféricas (no hepáticas) obtienen predominantemente su colesterol de una combinación de síntesis local y absorción de esterol preformado a partir de VLDL y LDL. Las células que expresan receptores depuradores, tales como macrófagos y células musculares lisas, también pueden obtener el colesterol de lipoproteínas que contienen apo B oxidadas. En cambio, el transporte inverso de colesterol (RCT) es la ruta por la cual el colesterol de las células periféricas puede volver al hígado para reciclarlo a tejidos extrahepáticos, almacenamiento hepático o excreción en el intestino en la bilis. La ruta de RCT representa el único medio de eliminación del colesterol de la mayoría de los tejidos extrahepáticos y es crucial para el mantenimiento de la estructura y función de la mayoría de las células en el cuerpo.

**[0013]** La enzima en la sangre implicada en la ruta de RCT, la lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT), convierte el colesterol derivado de células en ésteres de colesterol, que son secuestrados en la HDL destinada a la eliminación. La LCAT se produce principalmente en el hígado y circula en el plasma asociada con la fracción de HDL. La proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) y otra proteína de transferencia de lípidos, proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP), contribuye a remodelar más la población de HDL en la circulación. La PLTP suministra lecitina a la HDL, y la CETP puede mover los ésteres de colesterol hechos por la LCAT a otras lipoproteínas, en particular lipoproteínas que contienen apoB, tales como la VLDL. Los triglicéridos de la HDL pueden ser catabolizados por la lipasa de triglicéridos hepáticos extracelulares y la lipoproteína-colesterol es eliminada por el hígado por varios mecanismos.

**[0014]** Cada partícula de HDL contiene al menos una molécula, y normalmente de 2 a 4 moléculas, de apolipoproteína A I (apo A I). La Apo A I es sintetizada por el hígado e intestino delgado como

preproapolipoproteína, que es secretada como una proproteína que es escindida rápidamente para generar un polipéptido maduro que tiene 243 restos de aminoácidos. La apo A I consiste principalmente en un segmento que se repite de 22 aminoácidos, espaciados por restos de prolina que rompen la hélice. La apo A forma tres tipos de estructuras estables con lípidos: complejos pequeños pobres en lípidos denominados HDL pre-beta-1; partículas 5 discoidales planas, denominadas HDL pre-beta-2, que contienen solo lípidos polares (p. ej., fosfolípido y colesterol); y partículas esféricas que contienen tanto lípidos polares como no polares, denominadas HDL esférica o madura (HDL3 y HDL2). La mayoría de las HDL en la población que circula contienen tanto apo A I como apo A II, una segunda proteína HDL principal. La fracción de HDL que contiene solo Apo A I, denominada en el presente documento fracción de HDL AI, parece que es más efectiva en el RCT. Algunos estudios epidemiológicos respaldan 10 la hipótesis de que la fracción de HDL AI es antiaterogénica. Spady y col. 1999, *Circulation*. 100:576-578; Fielding CJ, Fielding PE .1995, *J Lipid Res*. 36:211-228.

**[0015]** La reacción de la LCAT requiere una apolipoproteína tal como la apo A I o A-IV como un activador. La apo A I es uno de los cofactores naturales para la LCAT. La conversión del colesterol en su éster secuestrado por 15 HDL previene la reentrada del colesterol en la célula, dando como resultado la eliminación final del colesterol celular.

**[0016]** La HDL no está implicada solo en el transporte inverso del colesterol, sino que también tiene una función en el transporte inverso de otros lípidos, p. ej., el transporte de lípidos de las células, órganos y tejidos al hígado para el catabolismo y excreción. Dichos lípidos incluyen la esfingomielina, lípidos oxidados y 20 lisofosfatidilcolina. Por ejemplo, Robins y Fasulo han mostrado que la HDL estimula el transporte del esteroil vegetal por el hígado en secreciones biliares. Robins y Fasulo (1997, *J. Clin. Invest.* 99:380-384).

#### Síndrome cardiometabólico

25 **[0017]** Los datos disponibles sugieren que la resistencia a la insulina es responsable de más de 40% de los ataques cardíacos y es la causa subyacente de diferentes factores de riesgo, que conducen al síndrome cardiometabólico (SCM).

**[0018]** En los tejidos cardiovasculares hay dos rutas de señalización del receptor de insulina: una predomina 30 en tejidos metabólicos (mediada por fosfatidilinositol-3-quinasa); y una ruta de tipo factor de crecimiento (mediada por MAPK). La primera ruta puede conducir a la aterosclerosis. Los pacientes que presentan múltiples factores de riesgo cardiometabólicos tienen triple riesgo de experimentar un infarto de miocardio y/o accidente cerebrovascular y doble riesgo de mortalidad. Además, el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2, si no está ya presente, es 5 veces mayor que el riesgo en pacientes sin SCM.

35 **[0019]** Además de los riesgos discutidos antes, la hiperinsulinemia e hipertensión, dos afecciones asociadas con el SCM también pueden contribuir significativamente a la enfermedad renal progresiva. Otros mecanismos que conducen potencialmente a la enfermedad renal progresiva y al SCM pueden incluir la disfunción endotelial, hipertrofia ventricular izquierda (LVH), hiperreactividad cardíaca, dislipidemia, hiperglicemia, actividad del sistema de 40 renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) mejorado, estructura y función renal alteradas con natriuresis por presión alterada que conduce a la retención de sodio, expansión de volumen, enfermedad renal progresiva, y finalmente enfermedad renal en fase terminal (ESRD).

**[0020]** También se ha sugerido que el impacto del SCM es en gran medida independiente del control 45 glucémico, y está asociado con varios factores de riesgo modificables descuidados y no modificables, tales como la obesidad abdominal, en especial, la obesidad visceral. Un proceso fisiopatológico común, tal como la disfunción endotelial, inflamación crónica de grado bajo o mayor fuga transvascular de macromoléculas, pueden subyacer en la asociación entre microalbuminuria y enfermedad cardiovascular. La microalbuminuria se ha implicado como un factor de riesgo independiente para la ECV y mortalidad cardiovascular prematura para pacientes con diabetes mellitus de 50 tipo 1 y tipo 2, así como para pacientes con hipertensión esencial. La combinación de la diabetes y factores de riesgo de CHD podría explicarse por las anomalías metabólicas que actualmente no se evalúan en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, se sugiere que con el fin de tratar de forma óptima estos factores de riesgo, debería prestarse atención no solo a reducir los factores de riesgo, sino también a la mejora de las características del SCM Juturu, 2006 DPGMNT.

55 **[0021]** La resistencia a la insulina es una afección que se caracteriza por la menor función de la insulina e hiperinsulinemia. Los individuos que tienen resistencia a la insulina también tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión, aterosclerosis, disfunción endotelial, microalbuminuria, obesidad, depresión, síndrome X y síndrome del ovario poliquístico, entre otras afecciones. Además, todas las afecciones

mencionadas antes conllevan riesgo de desarrollar enfermedades asociadas. Por ejemplo, la diabetes aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas tales como la nefropatía diabética, neuropatía y retinopatía.

**[0022]** La resistencia a la insulina puede ser resultado de tomar determinados tratamientos con fármacos tales como las estatinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroides, anticonceptivos orales, hormonoterapia reconstitutiva (HRT), betabloqueantes, agentes de apertura de canales de potasio, diuréticos, fármacos inmunosupresores, etc. Por ejemplo, S. Jula y col. describen que los niveles de insulina en el suero en ayunas aumentó 13% y la resistencia a la insulina aumentó en 14% en 120 pacientes masculinos hipercolesterolémicos no diabéticos que tomaban fármacos de tipo estatinas para reducir sus niveles de colesterol. A. Jula y col., 2002, *JAMA* 287:598-605, 604. Además, también se ha descrito que los betabloqueantes y los diuréticos empeoran la resistencia a la insulina y que los pacientes que toman betabloqueantes tienen una incidencia 28% mayor de diabetes que los pacientes no tratados con hipertensión. S. Julius y col., 2001, *Am. J. Hypertens.* 14:310S-316S, 313S.

**[0023]** La resistencia a la insulina también se ha descrito como un efecto secundario de una variedad de anticonceptivos orales. En un estudio de los efectos metabólicos de los anticonceptivos esteroideos implantables, se observó tolerancia alterada a la glucosa caracterizada por menor sensibilidad a la insulina después de administración de glucosa, en individuos con anticonceptivos implantables, tales como NORPLANT®, JADELLE®, y IMPLANON®. Dorfgriner, L.J., 2002, *Contraception* 65:47-62, Peterson, K.R., 2002, *Danish Medical Bulletin* 49:43-60. Igualmente, se han asociado los anticonceptivos y la hormonoterapia reconstitutiva ("HRT") con el inicio de microalbuminuria. Monster, T.B.M y col., 2001, *Arch Intern Med.* 161:2000-2005.

**[0024]** A menudo los médicos prescribirán un fármaco hipoglucémico tal como metformina, que el paciente debe continuar tomando el resto de la vida del paciente, para individuos que presentan resistencia a la insulina.

## 25 La función del cromo

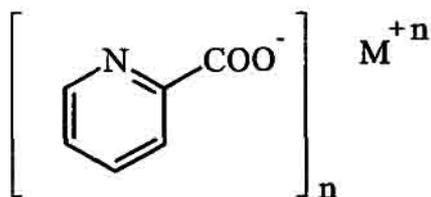
**[0025]** El aporte complementario en la dieta de cromo a individuos normales se ha descrito que conduce a mejoras en la tolerancia a la glucosa, concentraciones de lípidos en el suero, incluyendo el colesterol de lipoproteína de alta densidad, insulina y unión a insulina. Anderson, 1986 *Clin. Psychol. Biochem.* 4:31-41. El aporte complementario de cromo en forma trivalente, p. ej., cloruro crómico se asocia con mejoras de los factores de riesgo asociados con la diabetes del adulto (tipo 2) y enfermedad cardiovascular.

**[0026]** El cromo es un oligoelemento nutricionalmente esencial. La necesidad del cromo en la dieta se estableció en 1959 por Schwartz. Schwartz, "Present Knowledge in Nutrition," página 571, 5ª edición (1984, the Nutrition Foundation, Washington, DC). La disminución de cromo se caracteriza por la alteración del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas, y por una esperanza de vida acortada. El cromo es esencial para la actividad óptima de la insulina en todos los sistemas dependientes de insulina conocidos. Boyle y col., 1977 *Southern Med. J.* 70:1449-1453. El cromo insuficiente en la dieta se ha asociado tanto con diabetes de inicio en la madurez como con enfermedad cardiovascular.

**[0027]** Las principales fuentes de energía para el cuerpo son la glucosa y los ácidos grasos. La disminución de cromo produce insulina biológicamente ineficaz y metabolismo de la glucosa comprometido. En estas condiciones, el cuerpo se basa principalmente en el metabolismo de lípidos para satisfacer sus requisitos de energía, lo que puede conducir a cantidades elevadas de acetil-CoA y cuerpos cetónicos. En algunos casos, algunos de los acetil-CoA se pueden desviar para aumentar la biosíntesis de colesterol, produciendo hipercolesterolemia. Como tal, la glicosuria, hipercolesterolemia y a menudo la cetoacidosis se asocian a menudo con la diabetes mellitus. El proceso aterosclerótico acelerado visto en la diabetes está asociado con la hipercolesterolemia, Boyle y col., véase antes.

**[0028]** El cromo funciona como un cofactor para la insulina. Se une al receptor de insulina y potencia muchas, e incluso quizás todas, sus funciones. Boyle y col., véase antes. Estas funciones incluyen, pero no se limitan a la regulación del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. *Present Knowledge in Nutrition*, véase antes, en la página 573-577. La introducción de compuestos inorgánicos de cromo por sí mismos en individuos no es particularmente beneficiosa. El cromo debe convertirse de forma endógena en un complejo orgánico o debe consumirse como una molécula biológicamente activa. Solo aproximadamente 0,5% del cromo inorgánico ingerido, sin embargo, es asimilado en el cuerpo. Solo 1-2% de la mayoría de compuestos orgánicos de cromo son asimilados en el cuerpo. "Recommended Daily Allowances", 9ª edición revisada, The National Academy of Sciences, página 160, 1980.

**[0029]** La patente de EE.UU. nº Re. 33.988 describe que cuando se administran metales esenciales seleccionados, incluyendo el cromo, a mamíferos como complejos de coordinación del ácido picolínico sintetizados de forma exógena, están directamente disponibles para la absorción sin competencia de otros metales. La patente de EE.UU. nº Re. 33.988 describe una composición y procedimiento para complementar de forma selectiva metales esenciales en la dieta humana y para facilitar la absorción de estos metales por las células intestinales. Estos complejos son seguros, baratos, biocompatibles, y fáciles de producir. Estos complejos de coordinación de metales esenciales del ácido picolínico (ácido piridina-2-carboxílico) sintetizados de forma exógena tienen la siguiente fórmula estructural:



10

**[0030]** donde M representa el catión metálico y n es igual a la valencia del catión. Por ejemplo, cuando M es Cr y n=3, entonces el compuesto es tripicolinato de cromo. Otros picolinatos de cromo descritos incluyen el monopicolinato crómico y dipicolinato crómico.

15

**[0031]** La ingesta diaria recomendada (IDR) en EE.UU. de cromo es 120 µg. La patente de EE.UU. nº 5.087.623 describe la administración de tripicolinato crómico para el tratamiento de la diabetes del adulto en dosis en el intervalo de 50 a 500 µg. La patente de EE.UU. nº 6.329.361, describe el uso de dosis altas de tripicolinato crómico (que proporcionan 1.000-10.000 µg cromo/día) para reducir la hiperglucemia y estabilizar el nivel de glucosa en el suero en seres humanos con diabetes de tipo 2. Las patentes de EE.UU. nº 5.789.401 y 5.929.066, describen una composición de tripicolinato crómico-biotina y su uso en la disminución de los niveles de glucosa en la sangre en seres humanos con diabetes de tipo 2.

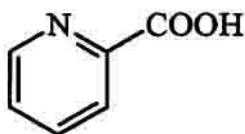
20

**[0032]** Las patentes de EE.UU. nº 5.087.623; 5.087.624; y 5.175.156, describen el uso de tripicolinato crómico para complementar el cromo de la dieta, reducir la hiperglucemia y estabilizar la glucosa en el suero, aumentar la masa corporal magra y reducir la grasa corporal, y controlar los niveles de lípidos en el suero, incluyendo reducir los niveles altos indeseables de colesterol-LDL en el suero y elevar los niveles de colesterol-lípido de alta densidad (HDL) en el suero. La solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 10/090038 y 11/136.794 describe el uso de altas dosis de complejos de cromo (que proporcionan entre 1.000 y 10.000 µg/día) y biotina para el tratamiento de la dislipidemia, y aumentar los niveles de HDL en el suero.

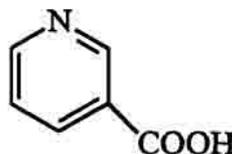
25

**[0033]** Las patentes de EE.UU. nº 4.954.492 y 5.194.615, describen un complejo relacionado, nicotinato de cromo, que también se usa para el aporte complementario de cromo de la dieta y disminuir los niveles de lípidos en el suero. El ácido picolínico y el ácido nicotínico son isómeros de posición que tienen las siguientes estructuras:

35



ácido picolínico



ácido nicotínico

**[0034]** El ácido nicotínico y el ácido picolínico forman complejos de coordinación con iones metálicos monovalentes, divalentes y trivalentes y facilitan la absorción de estos metales transportándolos a través de las células intestinales y al torrente sanguíneo.

40

**[0035]** Otros compuestos tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como la aspirina y la indometacina, también se ha mostrado que facilitan la absorción de cromo. Por ejemplo, Davis y col. demostraron que el CrCl<sub>3</sub> administrado por vía oral es facilitado por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aspirina e indometacina. Davis y col., 1995, *J. Nutrition Res.* 15:202-210 (1995); Kamath y col., 1997, *J.*

45

*Nutrition* 127:478-482. Estos fármacos inhiben la enzima ciclooxigenasa que convierte el ácido araquidónico en diferentes prostaglandinas, produciendo la inhibición de la formación de moco intestinal y la disminución del pH que facilita la absorción de cromo.

5 **[0036]** La patente de EE.UU. nº 4.315.927 enseña que cuando metales esenciales seleccionados se administran a mamíferos como complejos de coordinación del ácido picolínico sintetizados de forma exógena, están directamente disponibles para la absorción sin competencia de otros metales. Estos complejos son seguros, baratos, biocompatibles y fáciles de producir.

10 **[0037]** El documento US 2003/211172 describe composiciones para prevenir sustancialmente las resacas. Las composiciones incluyen los aminoácidos glicina y glutatión, vitaminas B y al menos un compuesto mineral que incluye cada uno de magnesio, selenio y molibdeno.

15 **[0038]** El documento US 5164384 describe una fórmula mineral anabólica ergogénica para usar como un complemento nutricional, fórmula de pérdida de peso y agente de disminución del colesterol. La fórmula comprende 500 µg de sulfato de vanadilo, 100 µg de picolinato de cromo, 100 µg de glicinato nicotinato de cromo y 25 mg de niacina.

20 **[0039]** El documento US 2005/069593 describe un complemento nutricional que es una combinación de 7-oxo-deshidroepiandrosterona y ácido linoleico conjugado, o derivados del mismo nutracéuticamente aceptables.

25 **[0040]** El documento US 2005/0233946 describe composiciones para el tratamiento de la diabetes y otros trastornos del metabolismo de la glucosa que comprenden un agente antidiabético y uno o más de una fuente biodisponible de cromo y vanadio.

30 **[0041]** Siguen siendo necesarias fuentes de cromo que presenten perfiles de absorción favorables, y también que proporcionen la liberación del cromo del complejo de coordinación una vez que está dentro de la célula. Además, siguen siendo necesarias composiciones que proporcionen fuentes de cromo con diferentes perfiles de absorción para proporcionar una fuente de cromo de acción rápida y lenta.

### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

**[0042]** Se exponen aspectos de la presente invención en las reivindicaciones adjuntas.

### 35 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

**[0043]** Se proporcionan en el presente documento composiciones mejoradas para complementar el cromo en individuos. Algunas realizaciones proporcionan composiciones para la administración de cromo a lo largo de un periodo de tiempo. Dichas composiciones pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en un complejo de cromo lipófilo y un complejo de cromo hidrófilo, o un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo, en las que el primer complejo de cromo es absorbido más rápidamente (acción rápida) que el segundo complejo de cromo (acción lenta), y en las que el complejo de cromo lipófilo o complejo de cromo de acción lenta es el picolinato de cromo o tripicolinato de cromo, y el complejo de cromo hidrófilo o complejo de cromo de acción rápida es el histidinato de cromo. En algunas realizaciones, el complejo de cromo de acción lenta o lipófilo es picolinato de cromo. Se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprende una o más composiciones descritas en el presente documento, con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir vehículos, excipientes, diluyentes y similares, así como combinaciones o mezclas de los mismos.

50 **[0044]** También se describen en el presente documento procedimientos de uso de las composiciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, se describen en el presente documento procedimientos para reducir los niveles de glucosa preprandial y posprandial, para reducir la hiperglucemia o estabilizar los niveles de glucosa en el suero, para mejorar la sensibilidad a la insulina, para reducir los niveles de ácidos grasos libres y para tratar la dislipidemia, identificando a un sujeto que necesite una reducción de los niveles de glucosa preprandial y posprandial, una reducción de hiperglucemia, una estabilización de niveles de glucosa en el suero y mejora de la sensibilidad a la insulina, una reducción de niveles de ácidos grasos libres, o tratamiento para la dislipidemia, y proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones descritas antes a dicho individuo. En algunos procedimientos, la cantidad terapéuticamente eficaz del complejo de cromo de acción rápida y el de acción lenta proporciona un efecto de disminución de la glucosa o efecto de estabilización de glucosa durante al menos 10

horas.

**[0045]** En algunos de los procedimientos descritos en el presente documento, el complejo de cromo hidrófilo y el complejo de cromo lipófilo, o el primer complejo de cromo y el segundo complejo de cromo, se pueden proporcionar sustancialmente al mismo tiempo, p. ej., en una sola composición. En otros procedimientos, el complejo de cromo hidrófilo y el complejo de cromo lipófilo o el primer complejo de cromo y el segundo complejo de cromo se pueden proporcionar secuencialmente en cualquier orden.

**[0046]** También se describen en el presente documento composiciones para disminuir los niveles de glucosa en el suero, para mejorar la sensibilidad a la insulina, para tratar la dislipidemia y para aumentar la masa muscular magra. Las composiciones mejoradas pueden incluir cantidades sinérgicamente eficaces de un complejo de cromo hidrófilo y uno lipófilo, p. ej., histidinato de cromo y picolinato de cromo, en las que la cantidad sinérgicamente eficaz del histidinato de cromo y dicho picolinato de cromo tiene un efecto mayor que el aditivo en la disminución de los niveles de glucosa en el suero, mejora de la sensibilidad a la insulina, tratamiento de la dislipidemia y aumento de la masa muscular magra, respectivamente.

**[0047]** La relación del complejo de cromo lipófilo o de acción lenta al complejo de cromo hidrófilo o de acción rápida puede ser 0,0001:1, 0,001:1, 0,01:1, 0,1:1, 0,2:1; 0,3:1, 0,4:1; 0,5:1; 0,75:1, 1:1, 1:1,1, 1,2:1, 1,3:1, 1,4:1, 1,5:1, 1,75:1, 2:1, 5:1, 10:1, 100:1, 500:1, o cualquier relación entre ellos.

**[0048]** También se describen en el presente documento composiciones que comprenden cromo e histidina, histidinato de cromo, complejos de histidinato de cromo, y combinaciones de los mismos, p. ej., cromo con histidinato de cromo o complejo de histidinato o polihistidinato o monohistidinato en combinación con un complejo de cromo lipófilo, tal como picolinato de cromo. Las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar en combinación con otros compuestos terapéuticos, tales como agentes hipocolesterolemiantes e hipoglucemiantes.

**[0049]** Las composiciones que incluyen cromo e histidina, histidinato de cromo, complejos de histidinato de cromo, y combinaciones de los mismos, en combinación con complejos de cromo lipófilos o de acción lenta descritos en el presente documento proporcionan beneficios inesperados frente a diferentes fuentes de cromo, incluyendo diferentes complejos de cromo conocidos, en el tratamiento y prevención de una variedad de enfermedades y afecciones tales como, pero no limitadas a envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, trastornos del metabolismo de lípidos, dislipidemia, dislipoproteinemia, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, obesidad, eliminación de oxisteroles en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado con el receptor activado por el proliferador de peroxisomas, enfermedad renal, septicemia, síndrome X, trastorno trombotico, y similares. Las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento también se pueden usar para modular la proteína C reactiva o mejorar la producción de bilis en un mamífero, y eliminar o reducir los fosfolípidos en la bilis.

**[0050]** Por consiguiente, se describen en el presente documento procedimientos para tratar o prevenir el síndrome cardiometabólico o una afección asociada con el mismo en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar SCM o una afección asociada con el mismo, proporcionando al sujeto una composición que contiene un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo en combinación con al menos un complejo de cromo de acción lenta o lipófilo. Por ejemplo, se identifica un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar SCM o una afección asociada con el mismo, y se proporciona una composición que contiene una dosis eficaz de histidinato de cromo y/o al menos otro complejo de cromo, p. ej., picolinato de cromo.

**[0051]** También se describen en el presente documento procedimientos para inhibir la síntesis de ácidos grasos hepáticos y esteroides en sujetos que lo necesiten, identificando sujetos que necesiten la inhibición de ácidos grasos hepáticos o inhibición de esteroles, y proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones descritas en el presente documento al sujeto. También se describe la administración o suministro de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej., histidinato de cromo y un complejo de cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para prevenir o inhibir la síntesis de ácidos grasos y esteroides.

**[0052]** También se describen procedimientos para aumentar los niveles de HDL en un sujeto que necesite mayores niveles de HDL, identificando un sujeto que lo necesite, y proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento. Por consiguiente, se describe en el presente documento el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos que se pueden tratar o prevenir aumentando los niveles de HDL en sujetos que lo necesiten. Por ejemplo, a un sujeto que necesite mayores niveles de HDL, p. ej.

un sujeto puede creer que necesita o se puede autoidentificar o ser identificado usando procedimientos rutinarios, se le puede proporcionar una composición que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para aumentar los niveles de HDL.

5

**[0053]** Se describen en el presente documento procedimientos para disminuir los niveles de LDL en sujetos que necesiten una reducción de los niveles de LDL, identificando a un sujeto que necesite una reducción de los niveles de LDL, y proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento a dicho sujeto. Por ejemplo, se puede proporcionar a un sujeto que necesite menores niveles de LDL, un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para disminuir los niveles de LDL.

10

**[0054]** Se describen además en el presente documento procedimientos para mejorar la función endotelial en un sujeto que necesite mejorar la función endotelial, identificando a un sujeto que necesite mejorar la función endotelial, p. ej., por autoidentificación o por procedimientos clínicos rutinarios, y proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento a dicho sujeto. Por ejemplo, se puede proporcionar a un sujeto que necesite mejorar la función endotelial, un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para mejorar la función endotelial.

15

20

**[0055]** Se describen en el presente documento procedimientos para mejorar al menos uno de los siguientes: tensión arterial, tono vascular, relajación vascular y flujo sanguíneo coronario en un sujeto que lo necesite, identificando a un sujeto que necesite mejorar la tensión arterial, tono vascular, relajación vascular y flujo sanguíneo coronario, usando procedimientos clínicos rutinarios. Se puede proporcionar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento. Por ejemplo, se puede proporcionar a un sujeto que necesite mejorar la tensión arterial, tono vascular, relajación vascular y flujo sanguíneo coronario, un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para mejorar la tensión arterial, tono vascular, relajación vascular y flujo sanguíneo coronario.

25

30

**[0056]** También se describen procedimientos para disminuir los niveles de azúcar en la sangre en ayunas y postprandiales, disminuir los niveles de triglicéridos en el suero y mejorar la sensibilidad a la insulina, en un sujeto que lo necesite, identificando a un sujeto que necesite disminuir los niveles de azúcar en la sangre en ayunas y postprandiales, y proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento a dicho sujeto. Por ejemplo, se puede proporcionar a un sujeto que necesite disminuir los niveles de azúcar en la sangre en ayunas y postprandiales, una composición que comprende cromo e histidina, complejos de histidinato de cromo, o combinaciones de los mismos, en combinación con al menos otro complejo de cromo de acción lenta. También se describe la administración o suministro de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para disminuir los niveles de azúcar en la sangre en ayunas y postprandiales.

35

40

**[0057]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden mejorar los niveles de insulina en la sangre en ayunas y postprandiales, disminuir la hiperinsulinemia y disminuir la resistencia a la insulina en mamíferos. Por consiguiente, se describen procedimientos para el tratamiento o prevención de trastornos asociados con el síndrome cardiometabólico, tales como hiperglicemia, hiperinsulinemia o resistencia a la insulina. Un sujeto que necesite mejorar los niveles de insulina en la sangre en ayunas y postprandiales, una disminución de la hiperinsulinemia o una disminución de la resistencia a la insulina, puede creer que necesita o se puede autoidentificar o ser identificado por procedimientos rutinarios, y se le proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida y de acción lenta como se describe en el presente procedimiento. Por ejemplo, se puede proporcionar a un sujeto que necesite mejores niveles de insulina en la sangre en ayunas y postprandiales, una disminución de la hiperinsulinemia o una disminución de la resistencia a la insulina, una composición que contiene cromo e histidina, complejos de histidinato de cromo, o combinaciones de los mismos, en combinación con al menos otro complejo de cromo de acción lenta o lipófilo. También se describe la administración o suministro de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para mejorar los niveles de insulina en la sangre en ayunas y postprandiales, disminuir la hiperinsulinemia y disminuir la resistencia a la insulina.

45

50

55

**[0058]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden disminuir la grasa corporal y aumentar la masa corporal magra, realizando así mejoras en la composición corporal en mamíferos. Por consiguiente, se describen procedimientos para disminuir la grasa corporal o aumentar la masa corporal magra en un sujeto,

- identificando a un sujeto que necesite una disminución de la grasa corporal o aumento de la masa corporal magra, y proporcionando a dicho sujeto una cantidad terapéutica de un complejo de cromo de acción rápida en combinación con un complejo de cromo de acción lenta. Por ejemplo, se puede proporcionar a un sujeto que necesite una disminución de la grasa corporal o un aumento de la masa corporal magra una composición que comprende cromo e
- 5 histidina, complejos de histidinato de cromo o combinaciones de los mismos, en combinación con al menos un complejo de cromo de acción lenta o lipófilo. También se describe la administración o suministro de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para disminuir la grasa corporal y aumentar la masa corporal magra.
- 10 **[0059]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden disminuir marcadores inflamatorios, el riesgo de ECV y diabetes, y reducir la obesidad en mamíferos. Por consiguiente, se describen procedimientos de disminución de marcadores inflamatorios, disminución de riesgo de EVC y diabetes o reducción de obesidad en mamíferos, identificando a un sujeto que necesite una disminución de marcadores inflamatorios, un sujeto en riesgo de EVC y diabetes o un sujeto que es obeso, usando procedimientos clínicos rutinarios, y proporcionando al sujeto
- 15 una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida en combinación con un complejo de cromo de acción lenta. También se describe la administración o suministro de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para disminuir los marcadores inflamatorios.
- 20 **[0060]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden disminuir marcadores asociados con la función renal y ayudar a mejorar la función renal en mamíferos. Por consiguiente, se describen procedimientos para el tratamiento o prevención de trastornos renales, identificando a un sujeto con o en riesgo de desarrollar un trastorno renal, p. ej., un sujeto con síndrome cardiometabólico y un trastorno renal, y proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que contiene cromo e histidina, complejos de histidinato de cromo, o
- 25 combinaciones de los mismos, en combinación con al menos un complejo de cromo de acción lenta o lipófilo. También se describe la administración o suministro de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para mejorar la función renal.
- 30 **[0061]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden disminuir marcadores inflamatorios asociados con la salud ósea y ayudar a mejorar la salud y trastornos óseos, por ejemplo, en mamíferos. Por consiguiente, se describen procedimientos para el tratamiento o prevención de trastornos del síndrome cardiometabólico con artritis y cardiopatía reumática, identificando a un sujeto con SCM que tiene o está en riesgo de desarrollar artritis o cardiopatía reumática, usando procedimientos clínicos rutinarios, y proporcionando al sujeto
- 35 una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo.
- [0062]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden mejorar la función inmunitaria asociada con el síndrome cardiometabólico, por ejemplo, en mamíferos. Por consiguiente, se describen en el
- 40 presente documento procedimientos para el tratamiento o prevención de trastornos de la función inmunitaria, identificando a un sujeto con SCM que necesite función inmunitaria mejorada, y proporcionando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo.
- 45 **[0063]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden mejorar la función metabólica asociada con el síndrome cardiometabólico, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular, por ejemplo, en mamíferos. Por consiguiente, se describen procedimientos de tratamiento o prevención de trastornos del síndrome cardiometabólico con trastornos metabólicos. Un individuo con SCM, diabetes, obesidad o enfermedad cardiovascular y mala función metabólica, puede creer que necesita o se puede autoidentificar o ser identificado por
- 50 procedimientos rutinarios, y proporcionarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo.
- [0064]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden mejorar el estado del cromo asociado
- 55 con el síndrome cardiometabólico, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular, pero no limitado a otras afecciones crónicas solas o en combinación con otros trastornos, por ejemplo, en mamíferos. Por consiguiente, se describen procedimientos de tratamiento o prevención de trastornos del síndrome cardiometabólico con estado de cromo bajo o deficiencia de cromo y procedimientos para mejorar la reducción de cromo en tejidos debido a afecciones crónicas, identificando a un sujeto con SCM con estado de cromo bajo, y proporcionando al sujeto una

cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo.

**[0065]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden mejorar el estado del perfil de aminoácidos y la absorción de cromo asociados con el síndrome cardiometabólico, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular, por ejemplo, en mamíferos. Por consiguiente, se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento o prevención de trastornos del síndrome cardiometabólico en sujetos con perfil de aminoácidos bajo, deficiencia de proteínas, o deficiencia de todos los aminoácidos y para mejorar la reducción del perfil de aminoácidos, identificando a un sujeto con SCM y perfil de aminoácidos bajo, deficiencia de proteínas, y/o estado o niveles de cromo bajos, y proporcionando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo.

**[0066]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden mejorar el intercambio y transporte de niveles de cromo asociados con el síndrome cardiometabólico, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular en mamíferos y por lo tanto también se describen procedimientos para mejorar el intercambio y transporte de aminoácidos para funciones normales de los órganos en el cuerpo, administrando al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo. Se describen además procedimientos para mejorar la reducción del perfil de aminoácidos, y procedimientos para mejorar la absorción de aminoácidos debida a afecciones crónicas y rellenar los niveles de aminoácidos en tejidos, administrando al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo.

**[0067]** Las composiciones descritas en el presente documento mejoran el intercambio y transporte de niveles de cromo en los tejidos asociados con afecciones tales como envejecimiento, y enfermedades crónicas tales como el síndrome cardiometabólico, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular en mamíferos. Por consiguiente, se describen procedimientos de mejora del intercambio de cromo junto con otros nutrientes y el transporte de cromo para funciones normales de los órganos en el cuerpo a los tejidos y mejorar el estado de cromo o la deficiencia de cromo o mejorar los niveles de cromo en tejidos tales como cabello, piel, uñas de los pies, suero, sangre, plasma y aumentar las concentraciones tisulares en órganos que incluyen cerebro, corazón, pulmón, hígado, riñones, bazo y aorta. Se describen procedimientos para mejorar el estado de cromo y reponer el cromo en los tejidos y mejorar los niveles o estado del cromo en la fisiología y bioquímica debido a afecciones crónicas, administrando una dosis terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo.

**[0068]** Las composiciones descritas en el presente documento alteran favorablemente el metabolismo de lípidos en mamíferos con dislipidemia al menos en parte potenciando la oxidación de ácidos grasos a través del eje regulador ACC/malonil-CoA/CPT-I. Por consiguiente, se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento de la dislipidemia identificando un sujeto con un perfil de lípidos malo, y proporcionando una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento al sujeto. Por ejemplo, se puede proporcionar a un sujeto con dislipidemia un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo. El complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo se puede formular con el complejo de cromo de acción lenta o lipófilo, Alternativamente, los complejos de cromo de acción rápida y de acción lenta se pueden administrar por separado.

**[0069]** Se describen además procedimientos para reducir la grasa abdominal en sujetos que lo necesiten identificando al sujeto que necesite reducción del contenido de grasa abdominal y proporcionando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo.

**[0070]** Se describen además procedimientos para reducir el colesterol total en el suero de un sujeto. Un sujeto que necesita una reducción de los niveles de colesterol en el suero puede creer que necesita o se puede autoidentificar o ser identificado, y proporcionarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo, p. ej. histidinato de cromo y un complejo cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., picolinato de cromo, para disminuir los niveles de colesterol

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0071]**

La figura 1 es una gráfica de barras que muestra la diferencia de absorción de glucosa por células de músculo esquelético no estimuladas y estimuladas con insulina, cultivadas en presencia de picolinato de cromo o la combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo (1:1) comparado con cultivos no tratados.

Las figuras 2A y 2B son gráficas de barras que muestran el cambio en los niveles de glucosa en el suero (mg/dl) en ratas alimentadas con una dieta normal (16A) o una dieta alta en grasas (DAG) (16B), complementada con picolinato de cromo (CrPic), histidinato de cromo (CrHis), o una combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo (CrPic:His) con respecto a ratas que no recibieron aporte complementario de cromo.

Las figuras 3A y 3B son gráficas de barras que muestran el cambio en los niveles de colesterol en el suero (mg/dl) en ratas alimentadas con una dieta normal (17A) o una dieta alta en grasas (17B), complementada con picolinato de cromo (CrPic), histidinato de cromo (CrHis), o una combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo (CrPic:His) con respecto a ratas que no recibieron aporte complementario de cromo.

Las figuras 4A y 4B son gráficas de barras que muestran el cambio en los niveles de triglicéridos en el suero (mg/dl) en ratas alimentadas con una dieta normal (18A) o una dieta alta en grasas (18B), complementada con picolinato de cromo (CrPic), histidinato de cromo (CrHis), o una combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo (CrPic:His) con respecto a ratas que no recibieron aporte complementario de cromo.

Las figuras 5A y 5B son gráficas de barras que muestran el cambio en los niveles de ácidos grasos libres (mmol/l) en ratas alimentadas con una dieta normal (18A) o una dieta alta en grasas (18B), complementada con picolinato de cromo (CrPic), histidinato de cromo (CrHis), o una combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo (CrPic:His) con respecto a ratas que no recibieron aporte complementario de cromo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

**[0072]** La presente descripción se basa, en parte, en el descubrimiento nuevo e inesperado de que la combinación de un complejo de cromo lipófilo, de acción lenta que es el picolinato de cromo, con un complejo de cromo hidrófilo, de acción rápida que es el histidinato de cromo, proporciona propiedades inesperadas y mejoradas cuando se compara con un complejo de cromo de acción rápida o uno de acción lenta solo. Por consiguiente, se describen en el presente documento composiciones que proporcionan administración mejorada del cromo a un individuo, y procedimientos de usos de los mismos, que incluyen al menos un complejo de cromo lipófilo, de acción lenta y al menos un complejo de cromo hidrófilo, de acción rápida.

**[0073]** En algunas realizaciones, las composiciones pueden comprender, consistir esencialmente en, o consistir en al menos dos componentes, un primer complejo de cromo hidrófilo que es histidinato de cromo, y un segundo complejo de cromo lipófilo que es picolinato de cromo, en las que el primer complejo de cromo es absorbido más rápidamente (“acción rápida”) que el segundo complejo de cromo (“acción lenta”).

**[0074]** Como se usa en el presente documento, la frase “a lo largo de un periodo de tiempo”, puede referirse a un periodo de minutos, horas o días. Por ejemplo, a lo largo de un periodo de tiempo puede referirse a al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, al menos 60 minutos, al menos 75 minutos, al menos 90 minutos, al menos 105 minutos, al menos 120 minutos, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas, al menos 16, horas, al menos 18 horas, al menos 20 horas, al menos 22 horas, al menos un día, al menos dos días, al menos tres días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos una semana, o cualquier intervalo de tiempo intermedio. En otras palabras, el cromo de la composición puede ser absorbido por el individuo al que se le administra a lo largo de un periodo de al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, al menos 60 minutos, al menos 75 minutos, al menos 90 minutos, al menos 105 minutos, al menos 120 minutos, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas, al menos 16, horas, al menos 18 horas, al menos 20 horas, al menos 22 horas, al menos un día, al menos dos días, al menos tres días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos una semana o cualquier intervalo intermedio.

**[0075]** En algunas realizaciones, las composiciones proporcionan cromo biodisponible durante un periodo de tiempo que es aproximadamente el mismo que el periodo de tiempo que un complejo de cromo de “acción lenta” solo proporciona cromo biodisponible. El término “biodisponible” en referencia al cromo como se usa en el presente

- documento, se entiende que se refiere a la cantidad de cromo que es absorbida por un individuo. En realizaciones preferidas, las composiciones proporcionan cromo biodisponible a lo largo de un periodo de tiempo total que es mayor que el periodo de tiempo que el complejo de cromo de "acción lenta" solo proporciona cromo biodisponible. Por ejemplo, las composiciones descritas en el presente documento pueden proporcionar cromo biodisponible
- 5 durante un periodo de tiempo que es al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 30 minutos, al menos 60 minutos, al menos 75 minutos, al menos 90 minutos, al menos 105 minutos, al menos 120 minutos, al menos 3 horas, al menos 4 horas, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 12 horas, al menos 14 horas, al menos 16, horas, al menos 18 horas, al menos 20 horas, al menos 22 horas, al menos un día, al menos dos días, al menos tres días, al menos 4 días, al menos 5
- 10 días, al menos 6 días, al menos una semana o cualquier intervalo intermedio, mayor que el complejo de cromo de "acción lenta" solo. Administrando un complejo de cromo de acción lenta junto con un complejo de cromo de acción rápida, los autores de la invención han podido lograr una liberación y absorción sostenida de cromo a lo largo de un periodo de tiempo.
- 15 **[0076]** Como se usa en el presente documento, la frase "complejo de cromo hidrófilo" o "complejo de cromo de acción rápida" se refiere a un complejo de cromo que está cargado a pH fisiológico o tiene propiedades polares. Los ejemplos no limitantes de complejos de cromo hidrófilos, de acción rápida incluyen acetato de cromo, cloruro de cromo, histidinato de cromo y nicotinato de cromo, y similares, o cualesquiera sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos.
- 20 **[0077]** La expresión "complejo de cromo lipófilo" o "complejo de cromo de acción lenta" se refiere a un complejo de cromo que no está cargado a pH fisiológico y que no tiene propiedades polares. El picolinato de cromo y cualesquiera sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, es un ejemplo no limitante de un complejo de cromo lipófilo, de acción lenta.
- 25 **[0078]** En realizaciones preferidas, el complejo de cromo o el complejo de cromo de "acción rápida" es histidinato de cromo, trihistidinato de cromo o polihistidinato de cromo, o cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el complejo de cromo lipófilo o el complejo de cromo de "acción lenta" es picolinato de cromo.
- 30 **[0079]** La terminología usada en la descripción presentada en el presente documento no se pretende que sea interpretada de ninguna forma limitada o restrictiva, simplemente porque se esté usando junto con una descripción detallada de ciertas realizaciones específicas descritas en el presente documento. Además, las realizaciones descritas en el presente documento pueden incluir varias características nuevas, ninguna de las cuales individualmente es responsable sola de las propiedades deseables o que es esencial para la práctica de la invención
- 35 descrita en el presente documento. Como se usa en el presente documento, la expresión "complejos de cromo de acción lenta" o "complejo de cromo de acción lenta" incluye complejos de cromo trivalente, tales como picolinato de cromo, tripicolinato crómico y otros complejos de cromo lipófilos, sean conocidos ahora o se desarrollen en el futuro.
- [0080]** La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento nuevo e inesperado de que cuando se
- 40 administra a un sujeto un complejo de cromo de acción rápida y un complejo de cromo de acción lenta, disminuyen los síntomas y la incidencia de la resistencia a la insulina. Por consiguiente, se describe un procedimiento para la inhibición o la reducción de la resistencia a la insulina, o la disminución del riesgo de desarrollar resistencia a la insulina o síntomas relacionados disminuyendo la glucosa y lípidos y mejorando la sensibilidad a la insulina administrando un complejo de cromo de acción rápida y uno de acción lenta, p. ej., histidinato de cromo y picolinato
- 45 de cromo.
- [0081]** Como se usa en el presente documento, la expresión "altera el metabolismo de lípidos" indica un cambio observable (medible) en al menos un aspecto del metabolismo de lípidos, incluyendo pero no limitado al contenido de lípidos totales en la sangre, colesterol HDL en la sangre, colesterol LDL en la sangre, colesterol VLDL
- 50 en la sangre, triglicéridos en la sangre, Lp(a) en la sangre, apo A-I en la sangre, apo E en la sangre y ácidos grasos no esterificados en la sangre, ésteres de ácidos grasos, isómeros, isoformas y relaciones y la mejora de relaciones para reducir el riesgo de enfermedad crónica, pero no limitado a la diabetes, obesidad, hipertensión, cardiopatía coronaria y enfermedad cardiovascular.
- 55 **[0082]** Como se usa en el presente documento, la expresión "altera el metabolismo de la glucosa" indica un cambio observable (medible) en al menos un aspecto del metabolismo de la glucosa, incluyendo, pero no limitado al contenido total de glucosa en la sangre, insulina en la sangre, la relación de insulina en la sangre a glucosa en la sangre, hemoglobina glucosada, HMOA-IR, función de células beta, compuesto de índice de sensibilidad a la insulina, hiperglucemia, hiperglucemia, hipoglucemia, hormonas, potenciación de actividades enzimáticas, mejora de

desequilibrio hormonal causado por la resistencia a la insulina, metabolismo de glucosa anómalo, lipodistrofia, reducción de resistencia a la insulina cerebral, sensibilidad a la insulina y consumo de oxígeno. El metabolismo anómalo de la glucosa en afecciones tales como el síndrome del ovario poliquístico, VIH, lipodistrofia en VIH, enfermedad de Alzheimer, trastornos de salud mental, lipodistrofia, afecciones de desequilibrio hormonal, hipertensión, obesidad y enfermedad cardiovascular y síndrome cardiometabólico.

**[0083]** La “resistencia a la insulina” se refiere a una afección caracterizada por la menor función de la insulina e hiperinsulinemia, causada o exacerbada por fármacos y afecciones patológicas tales como la obesidad, diabetes, EVC, en un ser humano u otro animal. Los ejemplos de fármacos que inducen resistencia a la insulina incluyen, sin limitación, fármacos tipo estatinas tales como simvastatina, cerivastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina y lovastatina; fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como cimicífuga, salicilato de colina-salicilato de magnesio, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, diflunisal, etodolac, fenoprofeno de calcio, floctafenina, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco trometamina, salicilato de magnesio, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, naproxeno de sodio, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, salsalato, salicilato sódico, sulindaco, tenoxicam, ácido taiprófénico y tolmetina de sodio; esteroides tales como hidrocortisona, dexametasona, y metilprednisolona; anticonceptivos incluyendo anticonceptivos orales tales como estrógeno, progesterona y progestina así como anticonceptivos implantables tales como levonorgestrel, etonogestrel, acetato de nomegestrol y nesterona; fármacos de hormonoterapia restitutiva (HRT) que incluyen estrógenos equinos conjugados, estrógenos esterificados, estradiol, estrona, estrógenos conjugados sintéticos, estropipato, estropipato, etinil-estradiol, noretindrona, acetato de medroxiprogesterona, progestina, progesterona natural, tamoxifeno, testosterona y raloxifeno; fármacos betabloqueantes que incluyen acebutolol, atenolol, betaxolol, bucindolol, carteolol, labetalol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol; y diuréticos. Existen tres tipos principales de diuréticos que incluyen tiazidas, diuréticos del asa y agentes ahorradores de potasio. Como se usa en el presente documento el término “diurético” o “diuréticos” incluye, sin limitación, hidroclorotiazida, clortalidona, clorotiazida, indapamida, metolazona, amilorida, espironolactona, triamtereno, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico y torseמידa. Algunos fármacos inmunosupresores tales como prednisolona, ciclosporina A y tacrolimus y moduladores de canales de potasio tales como nicorandil, también están incluidos en la definición de fármacos que inducen resistencia a la insulina, tales como, por ejemplo antidepresivos. La lista anterior se proporciona solo con fines de ejemplo y se entiende que la definición de “fármaco que induce resistencia a la insulina” incluye aquellos fármacos que inducen resistencia a la insulina, que no se han citado específicamente antes, así como aquellos fármacos que se encuentra que inducen resistencia a la insulina, existan hoy en día o se desarrollen en el futuro. Los ejemplos de dieta que induce resistencia a la insulina incluyen dietas con alto contenido de grasas, hidratos de carbono, bajo contenido de fibra dietética, alimentos con índice glucémico alto, alto contenido de fructosa en alimentos funcionales, bebidas y barras.

**[0084]** También se describe el uso de composiciones que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en cromo e histidina, complejo de histidinato de cromo, trihistidinato de cromo, complejo de polihistidinato de cromo, o combinaciones de los mismos, incluyendo, sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos en combinación con un segundo complejo de cromo de acción lenta, para el tratamiento o prevención del síndrome cardiometabólico y afecciones, enfermedades y trastornos relacionados.

**[0085]** El término “tratar” o “tratamiento” no significa necesariamente la cura total. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma indeseado de la enfermedad en cualquier medida o la ralentización del avance, o incluso la prevención de la enfermedad o afección, se puede considerar tratamiento.

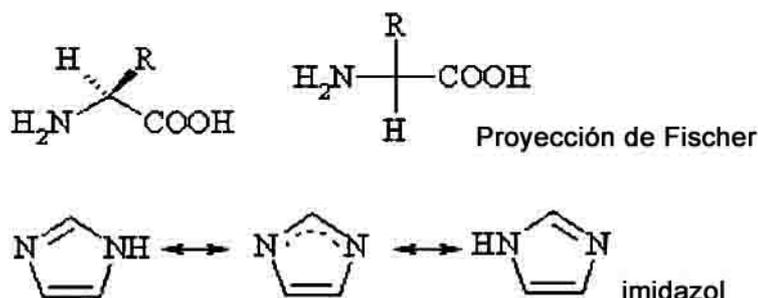
**[0086]** También se describe el uso de composiciones que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en cromo e histidina, complejo de histidinato de cromo, trihistidinato de cromo, complejo de polihistidinato de cromo, o combinaciones de los mismos, incluyendo sales, hidratos, solvatos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos en combinación con un segundo complejo de cromo de acción lenta, para el mantenimiento de niveles de glucosa en el suero, niveles de colesterol en el suero, niveles de triglicéridos en el suero o niveles de ácidos grasos libres en el suero sanos o normales, y/o la prevención del desarrollo de hiperglucemia, dislipidemia, colesterol alto, triglicéridos altos, o niveles de ácidos grasos libres. En algunos casos, el sujeto puede tener niveles normales en sangre de glucosa, colesterol, triglicéridos o ácidos grasos libres. Por lo tanto, se describe el mantenimiento de niveles de glucosa plasmáticos en ayunas en menos de aproximadamente 100 mg/dl (5,55 mmol por litro) en un sujeto, por ejemplo, en un sujeto sano. También se describe el mantenimiento de los niveles de colesterol total en el suero por debajo de aproximadamente 200 mg/dl, el mantenimiento de los niveles de HDL en el suero por encima de aproximadamente 40-50 mg/dl; el mantenimiento de los niveles de LDL en el suero por debajo de aproximadamente 100 mg/dl, el mantenimiento de los triglicéridos en el suero por debajo de aproximadamente 150 mg/dl, o similares.

La función de histidina/histidinato

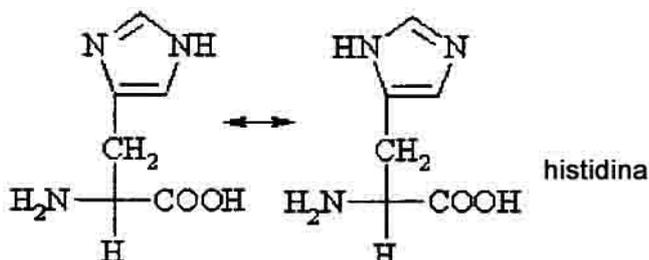
**[0087]** La histidina es uno de los 20 aminoácidos naturales más comunes presentes en las proteínas. En el sentido nutricional, en seres humanos, la histidina se considera un aminoácido esencial para la función sana normal. Las cadenas laterales de imidazol y el pKa relativamente neutro de la histidina (aproximadamente 6,0) significan que cambios relativamente pequeños en el pH celular cambiarán su carga. Por esta razón, la cadena lateral del aminoácido llega a tener un uso considerable como ligando de coordinación en metaloproteínas, y también como un sitio catalítico en determinadas enzimas. La cadena lateral de imidazol tiene dos nitrógenos con diferentes propiedades: uno está unido a hidrógeno y dona su par de electrones solitario al anillo aromático y como tal es ligeramente ácido; el otro dona solo un electrón al anillo de modo que tiene un par solitario libre y es básico. Estas propiedades son explotadas de diferentes formas en las proteínas. En las triadas catalíticas, el nitrógeno básico de la histidina se usa para abstraer un protón de la serina, treonina o cisteína, para activarlos como un nucleófilo. En un transportador de protones de histidina, la histidina se usa para transportar protones rápidamente, puede hacerlo abstrayendo un protón de su nitrógeno básico para hacer un compuesto intermedio con carga positiva y después usar otra molécula, un tampón, para extraer el protón de su nitrógeno ácido. En las anhidrasas carbónicas se usa un transportador de protones de histidina para transportar protones rápidamente fuera de una molécula de agua unida a cinc para regenerar rápidamente la forma activa de la enzima. El aminoácido es un precursor para la biosíntesis de histamina y carnosina.

**[0088]** La histidina tiene dos formas enantiómeras: D-histidina y L-histidina. La estructura de la histidina se muestra más adelante. La histidina es un aminoácido básico esencial que también es un precursor de histamina, un compuesto liberado por células del sistema inmunitario durante una reacción alérgica. La histamina es necesaria para el crecimiento y la reparación de tejido, así como para el mantenimiento de las vainas de mielina que actúan como protectoras para las células nerviosas. Se requiere además para la fabricación tanto de glóbulos rojos como blancos, y ayuda a proteger al cuerpo del daño causado por la radiación y en la eliminación de metales pesados del cuerpo. En el estómago, la histidina también es útil para producir jugos gástricos, y las personas con escasez de jugos gástricos o que padecen indigestión, también se pueden beneficiar de este nutriente. La histidina también se usa para la excitación, funcionamiento y disfrute sexual. La histidinemia es un error innato del metabolismo de la histidina debido a una deficiencia de la enzima histidasa, donde se encuentran niveles altos de histidina en la sangre y la orina, y se puede poner de manifiesto en trastornos del habla y retraso mental.

**[0089]** Las composiciones descritas en el presente documento que comprenden cromo e histidina, o complejos de histidinato de cromo tales como histidinato de cromo, trihistidinato de cromo, y polihistidinato de cromo, o combinaciones de los mismos, p. ej., que incluyen componentes de algunas de las composiciones descritas en el presente documento para la administración de cromo a lo largo de un periodo de tiempo, presentan mejor absorción en mamíferos frente a otros complejos de cromo conocidos. En particular, las composiciones descritas en el presente documento muestran absorción superior y liberación intracelular de cromo del complejo de histidinato.



40



**[0090]** Varias de las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir cromo e histidina o complejos de histidinato de cromo en combinación con otros complejos de cromo que incluyen picolinato de cromo, nicotinato de cromo, cloruro de cromo, agrupación de oxo-acetato de tricromo(III) ( $[\text{Cr}(3)\text{O}(\text{OAc})(6)](+)$ ), catión biomimético  $[\text{Cr}(3)\text{O}(\text{O}(2)\text{CCH}(2)\text{CH}(3))(6)(\text{H}(2)\text{O})(3)](+)$  y trifenilalanina-cromo, y cualquier otro complejos de cromo conocido ahora o descubierto en el futuro.

**[0091]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Las estructuras químicas representadas en el presente documento, y por lo tanto las composiciones descritas en el presente documento, abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros correspondientes de los compuestos o composiciones, es decir, tanto la forma estereoisoméricamente pura (p. ej., isómero geométrico puro, enantiómero puro o diastereoisómero puro) como las mezclas de enantiómeros y estereoisómeros.

**[0092]** Como se usa en el presente documento, una composición que comprende “sustancialmente” un compuesto significa que la composición contiene más de aproximadamente 80% en peso, más preferiblemente más de aproximadamente 90% en peso, incluso más preferiblemente más de aproximadamente 95% en peso, y lo preferiblemente más de aproximadamente 97% en peso del compuesto. Como se usa en el presente documento, una composición que comprende “sustancialmente” un complejo de cromo se refiere a una composición que contiene más de o igual a 7,0% de cromo trivalente o de la dieta. Preferiblemente, un certificado de análisis de las composiciones descritas en el presente documento indican que las composiciones son negativas para el crecimiento microbiano, levaduras y mohos, deben estar presentes en menos de 300 células/g y los metales tóxicos deben ser menos de 1 ppm.

**[0093]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden estar en forma de sales farmacéuticamente eficaces. La frase “sal o sales farmacéuticamente aceptables” como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a sales de grupos ácido o básicos que pueden estar presentes en las composiciones descritas en el presente documento. Los compuestos que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos, son aquellos que forman sales de adición no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero no limitados a sulfúrico, cítrico, maleico, acético, oxálico, sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, mentanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos presentes en las composiciones descritas en el presente documento que incluyen un resto de aminoácido también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diferentes aminoácidos, además de los ácidos mencionados antes. Los presentes compuestos en las composiciones descritas en el presente documento que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales con bases con diferentes cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, en particular, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio, silicio, fósforo y hierro.

**[0094]** Como se usa en el presente documento, el término “hidrato” significa un compuesto o una sal del mismo, que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. El término hidrato incluye solvatos, que son cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para la administración a seres humanos en cantidades de trazas.

**[0095]** La cantidad de un compuesto que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular descrito en el presente documento dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y se puede determinar por técnicas clínicas convencionales. Además, se pueden usar opcionalmente ensayos in vitro o in vivo para ayudar a identificar intervalos de dosis óptimos. La dosis precisa que se va a usar en las composiciones también dependerá de la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad o trastorno, y debe decidirse de acuerdo con el criterio del médico y en cada circunstancia. Sin embargo, intervalos de dosis adecuados para la administración oral en general son de aproximadamente 0,001 miligramos a 5000 mg de un complejo de cromo total (p. ej., de acción rápida y de acción lenta combinados) por kilogramo de peso corporal. En realizaciones preferidas, la dosis oral es de 0,01 mg de complejo de cromo total a 1000 mg por kilogramo de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal, más preferiblemente de 0,5 mg a 25 mg por kilogramo de peso corporal, y todavía más preferiblemente de 1 mg a 10 mg por kilogramo de peso corporal. Las cantidades de dosis descritas en el presente documento se refieren a las cantidades totales administradas; es decir, si se administra más de un complejo de cromo o más de una composición descritos en el presente documento, las dosis preferidas corresponden a la cantidad total administrada de las composiciones descritas en el presente documento. Las composiciones orales preferiblemente contiene de 10% a 95% de principio activo.

**[0096]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular preferiblemente con otros principios activos como un agente de acción lenta o agente de acción prolongada además de los fármacos, o solo antes de comidas y/o después de comidas. Las dosis eficaces se pueden extrapolar de las curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo in vitro o de modelos animales. Dichos modelos animales y sistemas son bien conocidos en la técnica.

**[0097]** De acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, la cantidad de cromo proporcionada por las composiciones que comprenden complejos de acción rápida y de acción lenta descritos en el presente documento puede ser al menos 50 mg al día, por ejemplo, al menos 60 mg, al menos 70 mg, al menos 80 mg, al menos 90 mg, al menos 100 mg, al menos 125 mg, al menos 150 mg, al menos 200 mg, al menos 250 mg, al menos 300 mg, al menos 350 mg, al menos 400 mg, al menos 450 mg, al menos 500 mg, al menos 550 mg, al menos 600 mg, al menos 650 mg, al menos 700 mg, al menos 750 mg, al menos 800 mg, al menos 850 mg, al menos 900 mg, al menos 950 mg, al menos 1,000 mg, al menos 1500 mg, al menos 2,000 mg, al menos 2500 mg, al menos 3000 mg, al menos 3500 mg, al menos 4000 mg, al menos 4500 mg o al menos 5000 mg de complejo de cromo/día.

**[0098]** Los complejos de cromo de acción rápida y de acción lenta se pueden proporcionar a un sujeto de modo que la relación de cromo en forma de un complejo de cromo de "acción rápida" al cromo en la forma de un complejo de cromo de "acción lenta" está en cualquier sitio de 10:1 a 1:10, p. ej., 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, o cualquier fracción intermedia. En algunos casos, la relación de cromo proporcionada en la forma de complejo de cromo de acción rápida al complejo de cromo de acción lenta es 1:1.

**[0099]** A modo de ejemplo, el nivel de cromo usado para complementar con el fin de inhibir el inicio de la resistencia a la insulina es al menos aproximadamente 50 mg/día. El picolinato de cromo y cloruro de cromo se han administrado a ratas en niveles de varios miles de veces el límite superior de la ingesta diaria estimada segura y adecuada (ESADDI) para el cromo para seres humanos (basado en el peso corporal) sin efectos tóxicos. R. Anderson y col., "Lack of Toxicity of Chromium Chloride and Picolinate", 16 *J. Am. Coll. Nutr.* 273-279 (1997). Mientras que el nivel de cromo, en forma de complejos de cromo de acción rápida y de acción lenta, usado para el aporte complementario puede estar dentro de varios miles de veces el límite superior de la ESADDI, preferiblemente, la cantidad total de cromo proporcionada por los complejos de acción rápida y de acción lenta es entre aproximadamente 50 y 2.000 mg/día. Más preferiblemente, la cantidad de cromo total es entre aproximadamente 300 y 1.000 mg/día. Lo más preferiblemente, la cantidad de cromo total está entre aproximadamente 400 y 1.000 mg/día, en particular preferiblemente, la cantidad de cromo total está entre aproximadamente 600 y 1.000 mg/día. Estas dosis se basan en un ser humano adulto de 70 kg, y esta dosis se puede aplicar por kilogramo a seres humanos o animales de diferentes pesos.

**[0100]** La cantidad de complejo de cromo de acción rápida y la cantidad de complejo de cromo de acción lenta en una composición proporciona un efecto mayor que el aditivo en la disminución de los niveles de glucosa del suero que cualquiera de los complejos solos. La cantidad del complejo de cromo de acción rápida y la cantidad del complejo de cromo de acción lenta en una composición proporciona un efecto sinérgico o mayor que el aditivo en la mejora de la sensibilidad a la insulina. La cantidad del complejo de cromo de acción rápida y la cantidad del complejo de cromo de acción lenta en una composición proporciona un efecto mayor que el aditivo en el tratamiento

de la dislipidemia. La cantidad del complejo de cromo de acción rápida y la cantidad del complejo de cromo de acción lenta en una composición proporciona un efecto mayor que el aditivo en la disminución del colesterol del suero, disminución de triglicéridos del suero, disminución de niveles de ácidos grasos libres o aumento de niveles de HDL. La cantidad del complejo de cromo de acción rápida y la cantidad del complejo de cromo de acción lenta en una composición proporciona un efecto mayor que el aditivo en el aumento de la masa muscular magra.

**[0101]** Las composiciones descritas en el presente documento se proporcionan en una cantidad eficaz para prevenir la resistencia a la insulina. Como se usa en el presente documento, la expresión "resistencia a la insulina (RI)" se refiere a un estado fisiológico anómalo en el que las células no responden adecuadamente a la insulina, de modo que la glucosa en la sangre no puede entrar eficazmente en las células y, por lo tanto, conduce a hiperglucemia. Se cree que la resistencia a la insulina afecta a uno de cada tres americanos adultos lo que suma aproximadamente 99,3 millones de americanos con algún grado de resistencia a la insulina. Las alteraciones cardiovasculares y metabólicas asociadas con la RI puede conducir individualmente y de forma interdependiente a un aumento sustancial en la enfermedad cardiovascular (ECV) morbosidad y mortalidad, haciendo del síndrome cardiometabólico un factor de riesgo confirmado y fuerte para la ECV prematura y grave y accidente cerebrovascular. Por ejemplo, se proporciona a sujeto una composición que comprende un complejo de cromo de acción rápida tal como histidinato en combinación con una cantidad suficiente de un complejo de cromo de acción lenta para inhibir o reducir el riesgo de inicio de la resistencia a la insulina. El complejo de cromo de acción rápida se puede formular junto con el complejo de cromo de acción lenta o el complejo de cromo de acción rápida se puede administrar antes por separado, sustancialmente al mismo tiempo o después del complejo de cromo de acción lenta. La evaluación de los efectos de las composiciones en la resistencia a la insulina se pueden determinar fácilmente usando técnicas rutinarias conocidas por el experto en la materia, y descritas, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE.UU. n° 10/090.038. Preferiblemente, la cantidad suficiente de cromo proporcionado por los complejos de cromo de acción rápida y acción lenta y contenida en la composición, es entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 200 µg.

**[0102]** Ventajosamente, se administra a un individuo una dosis farmacéuticamente eficaz de un complejo de cromo hidrófilo tal como histidinato de cromo en combinación con al menos otro complejo de cromo lipófilo. Los complejos de cromo de acción rápida y acción lenta se pueden administrar sustancialmente simultáneamente, o se pueden proporcionar al sujeto los complejos de cromo hidrófilo de acción rápida y lipófilo de acción lenta secuencialmente en cualquier orden. Si se administran por separado, el complejo de cromo de acción rápida y de acción lenta se deben dar de una forma próxima en el tiempo, p. ej., en el espacio de un periodo de 24 horas. Más en particular, los complejos de cromo de acción rápida y acción lenta se pueden dar separados una hora uno de otro. Un experto en la materia apreciará que los otros componentes se pueden añadir por separado o incorporar en una sola formulación para potenciar los efectos del cromo.

**[0103]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden proporcionar antes o simultáneamente con un alimento que induce resistencia a la insulina. Los alimentos que inducen resistencia a la insulina en general tienen índices glucémicos altos, por ejemplo, por encima de 50. En otras realizaciones, las composiciones se proporcionan después del alimento que induce resistencia a la insulina. Cuando las composiciones y los alimentos que inducen resistencia a la insulina no se proporcionan simultáneamente, la composición y el alimento se proporcionan preferiblemente de una forma próxima en el tiempo, p. ej., en el espacio de 24 horas, y más preferiblemente en el espacio de una hora.

**[0104]** Se pueden incluir ventajosamente agentes de quelación no complejados en las composiciones para facilitar la absorción de otro cromo ingerido, así como de otros metales incluyendo, pero no limitados a cobre, hierro, magnesio, manganeso y cinc. Los agentes quelantes adecuados incluyen histidina, cualquier aminoácido esencial D o L, fórmulas de triaminoácidos que incluyen, pero no se limitan a trifenilalanina, trihistidina triarginina, ácido picolínico, ácido nicotínico, o tanto ácido picolínico como ácido nicotínico. Por lo tanto, las composiciones descritas son formas fácilmente absorbibles de complejo de cromo que también facilitan la absorción de otros metales esenciales en la dieta humana. Algunos agentes quelantes se pueden añadir para facilitar la absorción del complejo de cromo, o la combinación de complejos de cromo en las composiciones descritas en el presente documento. Los agentes quelantes tales como la histidina, ácido picolínico y ácido nicotínico están disponibles de muchas fuentes comerciales, que incluyen Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) (ácido picolínico; n° de catálogo P5503; ácido nicotínico; n° de catálogo PN4126). Preferiblemente, la relación de cualquiera del complejo de cromo de acción rápida o acción lenta o la combinación de acción rápida y acción lenta, al agente quelante es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10 (p/p), más preferiblemente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 (p/p). Alternativamente, la relación molar del complejo de cromo al agente quelante no complejo es preferiblemente 1:1, y puede ser de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:10. Los agentes quelantes con aminoácido D o L o con

formas tri o mono y di de cromo forman complejos con triaminoácidos o uno o más aminoácidos como, pero no limitados a trifenilalanina-cromo, trihistidina-cromo, polifenilalanina-cromo, polihistidina-cromo, polinicotinato-cromo, difenilalanina-cromo, ácido dipicolínico-cromo, dihistidina-cromo etc. Se puede incluir más de un agente quelante, p. ej., tanto ácido nicotínico como picolínico en las composiciones descritas en el presente documento, o administrar al sujeto en los procedimientos descritos en el presente documento.

**[0105]** La administración de las composiciones descritas en el presente documento puede ser por cualquiera de los procedimientos de administración descritos a continuación o por procedimientos de suministro conocidos por el experto en la materia. Las composiciones se pueden administrar por vía oral, por nutrición parenteral, p. ej., tubo de alimentación o vía intravenosa, y por otros medios conocidos. El histidinato de cromo en combinación con otros complejos de cromo o nutrientes esenciales, pero no limitados a ácidos grasos, hidratos de carbono, minerales y vitaminas etc., es una fuente de complejo de cromo de acción rápida particularmente preferida debido a su alto nivel de biodisponibilidad, pero también se pueden usar otros complejos de cromo hidrófilos de acción rápida.

**[0106]** Para la administración oral, las composiciones descritas en el presente documento se pueden proporcionar como un comprimido, suspensión acuosa o de aceite, polvo o gránulo dispersable, emulsión, cápsula dura o blanda, jarabe, elixir o bebida. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticamente aceptables, y dichas composiciones pueden contener uno o más de los siguientes agentes: edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Los agentes edulcorantes y aromatizantes aumentarán la palatabilidad de la preparación. Los comprimidos que contiene complejos de cromo mezclados con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos adecuados para la fabricación de comprimidos, son aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables tales como excipientes, son compatibles con los otros ingredientes de la formulación (así como no perjudiciales para el paciente). Dichos excipientes incluyen diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes tales como estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o se pueden recubrir por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta forma proporcionar una acción sostenida a lo largo de un periodo de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

**[0107]** Las formulaciones para uso oral también se pueden preparar como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas pueden contener el complejo de cromo de la invención mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión, agentes de dispersión o humectantes, uno o más conservantes, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

**[0108]** Las suspensiones en aceite se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. La suspensión en aceite puede contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos antes, y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante un antioxidante añadido tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para preparar una suspensión acuosa por adición de agua, proporcionan el principio activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

**[0109]** Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emulgente, un conservante, un agente aromatizante o un agente colorante.

**[0110]** Las preparaciones de complejos de cromo para la administración parenteral pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o

suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, solución de Ringer y solución de cloruro sódico isotónica. Además, se pueden usar aceites fijos estériles de forma convencional como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede usar cualquier aceite fijo blando incluyendo mono y diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de preparaciones inyectables.

**[0111]** Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitán polioxiethylénico. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

**[0112]** El experto en la materia apreciará que la cantidad de histidina y cromo en combinación con el complejo de cromo, que se puede combinar con el material vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedante tratado y el modo de administración particular.

**[0113]** Cuando se administra a un mamífero, p. ej., a un animal para uso veterinario o para mejorar el ganado, o a un ser humano para uso terapéutico, las composiciones descritas en el presente documento se administran en forma aislada o como la forma aislada en una composición terapéutica. Como se usa en el presente documento, "aislado" significa que las composiciones descritas en el presente documento están separadas de otros componentes de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula o alimento, preferiblemente cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferiblemente, las composiciones descritas en el presente documento se purifican por técnicas convencionales. Como se usa en el presente documento, "purificado" significa que cuando se aísla, el aislado contiene al menos 95%, preferiblemente al menos 98% de la composición.

**[0114]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden proporcionar al sujeto por vía oral. Alternativamente, las composiciones descritas en el presente documento se proporcionan por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión intravenosa o inyección de bolo, por absorción a través de revestimiento epitelial o mucocutáneo (p. ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y se pueden administrar junto con otro agente biológicamente activo. La administración puede ser sistémica o local. Los diferentes sistemas de suministro en los procedimientos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc., y se pueden usar para administrar un compuesto de la invención. Se puede administrar más de una composición descrita en el presente documento a un individuo.

**[0115]** Otros modos de administración útiles en los procedimientos incluyen, pero no se limitan a la vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectal, por inhalación, o tópica, en particular en los oídos, nariz, ojos o piel. El modo de administración preferido se deja a discreción del profesional y dependerá en parte del sitio de la afección que se va a tratar. En la mayoría de los casos, la administración producirá la liberación de las composiciones descritas en el presente documento en el torrente sanguíneo.

**[0116]** Puede ser conveniente administrar una o más composiciones descritas en el presente documento localmente en la zona que necesita tratamiento. Esto se puede lograr, por ejemplo, y no a modo de limitación, por infusión local durante la cirugía, aplicación tópica, p. ej., junto con un apósito para heridas después de cirugía, por inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio, o mediante un implante, siendo dicho implante un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas Sialastic, o fibras. La administración puede ser por inyección directa en el sitio (o sitio anterior) de un tejido con placa aterosclerótica.

**[0117]** En algunos procedimientos, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, puede ser conveniente introducir una o más composiciones descritas en el presente documento en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección intraventricular, intratecal o epidural. La inyección intraventricular puede ser facilitada por un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

**[0118]** También se puede usar la administración pulmonar, p. ej., usando un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente de aerosol, o por perfusión en un fluorocarbono o tensioactivo pulmonar sintético. Las

composiciones descritas en el presente documento se pueden formular como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como triglicéridos.

**[0119]** Preferiblemente, las composiciones descritas en el presente documento se formulan con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o citado en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para usar en animales, y más en particular en seres humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo, con el que se administra un compuesto de la invención. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similar. Los vehículos farmacéuticos pueden ser solución salina, goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Cuando se administran a un paciente, las composiciones descritas en el presente documento y los vehículos farmacéuticamente aceptables preferiblemente son estériles. El agua es un vehículo preferido cuando las composiciones descritas en el presente documento se administran por vía intravenosa. También se pueden usar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche en polvo desnatada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las composiciones descritas, si se desea, también pueden contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes de tamponamiento del pH.

**[0120]** Las composiciones descritas pueden tener forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, pelets, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para usar.

**[0121]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular para suministro oral, por ejemplo en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento para suministro oral también se pueden formular en alimentos y mezclas de alimentos. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionalmente, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes aromatizantes tales como menta, aceite de gaulteria o cereza; agentes colorantes; y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable de sabor. Además, cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones se pueden recubrir para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto director osmóticamente activo, también son adecuadas para compuestos y composiciones administrados por vía oral descritos en el presente documento. En estas últimas plataformas, el compuesto director está embebido en el fluido del entorno que rodea la cápsula, y se hincha para desplazar el agente o composición de agentes a través de una abertura. Estas plataformas de suministro pueden proporcionar un perfil de suministro de orden esencialmente cero a diferencia de los perfiles de enriquecimiento o formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico, etc. Dichos vehículos son preferiblemente de calidad farmacéutica.

**[0122]** Las composiciones descritas en el presente documento pueden estar en forma de paquetes nutricéuticos no limitados a alimentos, bebidas, barritas, complementos dietéticos, cápsulas, forma de polvo o forma de gelatina, paquetes o kits farmacéuticos que comprenden uno o más envases llenos con una o más composiciones descritas en el presente documento. Opcionalmente asociada con dicho o dichos envases puede haber una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, cuya nota refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana. El kit puede contener más de un compuesto descrito en el presente documento. Opcionalmente, el kit comprende un compuesto descrito en el presente documento y otro compuesto mediador de lípidos, fármacos de control glucémico y antihipertensores, incluyendo, pero no limitado a insulina, estatina, una tiazolidinadiona o un fibrato o modificaciones dietéticas.

**[0123]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden ensayar in vitro o in vivo, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de uso en seres humanos. Por ejemplo, se pueden usar ensayos

in vitro para determinar si la administración de un compuesto específico descrito en el presente documento o una combinación de composiciones descritas en el presente documento se prefiere para disminuir la síntesis de ácidos grasos. Las composiciones descritas en el presente documento también se ha demostrado que son eficaces y seguras usando sistemas de modelos animales.

5

**[0124]** A lo largo de la memoria descriptiva hay referencias para identificar un sujeto que necesite administración de un complejo de cromo que incluye un complejo de cromo hidrófilo y un complejo de cromo lipófilo. El término identificación no se pretende que sea limitante e incluye en cada caso que el sujeto crea que los complejos de cromo beneficiarán al sujeto, la autoidentificación y la identificación por una tercera parte usando diferentes técnicas. La identificación puede ser de al menos una afección seleccionada del grupo que consiste en: resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal progresiva, enfermedad renal en fase terminal, disfunción endotelial, hipertrofia ventricular izquierda, hiperreactividad cardíaca, dislipidemia, hiperglucemia, actividad de la angiotensina renina mejorada, síndrome de aldosterona, natriuresis por presión alterada, inflamación crónica de bajo grado, diabetes mellitus, hipertensión, aterosclerosis, micoralbuminuria, obesidad, depresión, síndrome X, y síndrome del ovario poliquístico. La identificación puede comprender identificar un individuo que toma una composición que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: compuestos antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales, anticonceptivos esteroideos implantables, hormonoterapia reconstitutiva, betabloqueantes, agentes de apertura de canales de potasio y fármacos inmunosupresores.

#### 20 Usos terapéuticos de histidina/histidinato de cromo

**[0125]** De acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento, se proporciona una composición que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en cromo e histidina, complejo de histidinato de cromo, trihistidinato de cromo, o complejo de polihistidinato de cromo, o cualquier combinación de los mismos, y un segundo complejo de cromo que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en un complejo de cromo de acción lenta tal como el picolinato de cromo, a un sujeto, tal como un mamífero, con o en riesgo de envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, potenciación de la producción de bilis, potenciación del transporte inverso de lípidos, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, modulación de proteína C reactiva, obesidad, eliminación de oxisteroles en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado con el receptor activado por el proliferador de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis, enfermedad renal, septicemia, trastornos del síndrome metabólico (p. ej., síndrome X), un trastorno trombótico, enfermedad gastrointestinal, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis (p. ej., artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso sistémico), esclerodermia, espondilitis anquilosante, gota y pseudogota, dolor muscular: polimiositis/polimialgia reumática/fibrositis; infección y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y/u otro reumatismo de tejido blando.

**[0126]** Como se usa en el presente documento, el término “tratamiento” o “tratar” se refiere a una mejora de una enfermedad o trastorno o al menos un síntoma discernible del mismo. El término “tratamiento” o “tratar” se refiere a inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, sea físicamente, p. ej., estabilización de un síntoma discernible, o fisiológicamente, p. ej., estabilización de un parámetro físico, o ambos.

**[0127]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden proporcionar a un sujeto tal como un mamífero, como una medida preventiva contra dichas enfermedades. Como se usa en el presente documento, “prevención” o “prevenir” se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado solo o en combinación con otra afección clínica.

**[0128]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden proporcionar como una medida preventiva a un paciente, preferiblemente un ser humano que tiene una predisposición genética al envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, potenciación de la producción de bilis, potenciación del transporte inverso de lípidos, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, modulación de proteína C reactiva, obesidad, eliminación de oxisteroles en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado con el receptor activado por el proliferador de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis, enfermedad renal, septicemia, trastornos del síndrome metabólico (p. ej., síndrome X), un trastorno trombótico, procesos y enfermedades inflamatorias tales como enfermedad gastrointestinal, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis (p. ej., artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedades

autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso sistémico), esclerodermia, espondilitis anquilosante, gota y seudogota, dolor muscular: polimiositis/polimialgia reumática/fibrositis; infección y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y otro reumatismo de tejido blando. Los ejemplos de dichas predisposiciones genéticas incluyen, pero no se limitan al alelo di-elect cons.4 de la apolipoproteína E, que aumenta la probabilidad de enfermedad de Alzheimer; una pérdida de función o mutación nula del promotor o región que codifica el gen de la lipoproteína lipasa (p. ej., mutaciones en las regiones codificantes que resultan de las sustituciones D9N y N291S; para una revisión de las mutaciones genéticas en el gen de la lipoproteína lipasa que aumentan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, dislipidemias y dislipoproteinemias (Hayden y Ma, 1992, *Mol. Cell Biochem*, 113:171-176); e hiperlipidemia combinada familiar e hipercolesterolemia familiar.

10

**[0129]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden proporcionar a un sujeto como una medida preventiva a un mamífero que tiene una predisposición no genética al síndrome cardiometabólico, al envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, potenciación de la producción de bilis, potenciación del transporte inverso de lípidos, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, modulación de proteína C reactiva, obesidad, eliminación de oxisteroles en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado con el receptor activado por el proliferador de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis, enfermedad renal, septicemia, trastornos del síndrome metabólico (p. ej., síndrome X), un trastorno trombotico, procesos y enfermedades inflamatorias tales como enfermedad gastrointestinal, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis (p. ej., artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso sistémico), esclerodermia, espondilitis anquilosante, gota y seudogota, dolor muscular: polimiositis/polimialgia reumática/fibrositis; infección y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y otro reumatismo de tejido blando. Los ejemplos de dichas predisposiciones no genéticas incluyen pero no se limitan a cirugía de derivación cardiaca y angioplastia coronaria transluminal percutánea, que a menudo conduce a reestenosis, una forma acelerada de aterosclerosis; diabetes en mujeres, que a menudo conduce a la enfermedad del ovario poliquístico; y enfermedad cardiovascular, que a menudo conduce a impotencia. Por consiguiente, las composiciones descritas en el presente documento se pueden usar para prevenir una enfermedad o trastorno y tratar simultáneamente otra enfermedad (p. ej., prevención de la enfermedad del ovario poliquístico mientras se trata la diabetes; prevención de la impotencia mientras se trata una enfermedad cardiovascular).

15

20

25

30

**[0130]** Las composiciones descritas en el presente documento se pueden proporcionar a un sujeto para inhibir el inicio de la resistencia a la insulina en un sujeto, basándose en criterios que incluyen, pero no se limitan a antecedentes familiares, dieta y uso de fármacos. Por ejemplo, un individuo con riesgo de desarrollar resistencia a la insulina puede creer que necesite o puede autoidentificarse o ser identificado basándose en los antecedentes familiares, obesidad, diabetes, ECV y otras afecciones patológicas asociadas que incluyen depresión, enfermedades o trastornos de salud mental, alteraciones del metabolismo de la glucosa y lípidos, una dieta alta en grasas, hidratos de carbono, bajo contenido de fibra dietética, deficiencia de nutrientes esenciales y no limitado a fármacos tales como fármaco de tipo estatinas, fármaco antiinflamatorio no esteroide, esteroide, anticonceptivo oral, hormonoterapia restitutiva, betabloqueante, agente de apertura de canales de potasio, o fármacos diuréticos y antidepresivos. Por consiguiente, se describe un procedimiento para inhibir el desarrollo de la resistencia a la insulina inducida por fármacos que incluye administrar un complejo de cromo hidrófilo de acción rápida y uno lipófilo de acción lenta, a un individuo que recibe una dosis simultánea de un fármaco que induce resistencia a la insulina. Ventajosamente, la cantidad de complejo de cromo administrada es una cantidad eficaz para inhibir el desarrollo de la resistencia a la insulina.

45

**[0131]** La administración de una dosis eficaz de una composición descrita en el presente documento (p. ej., histidinato de cromo y picolinato de cromo) a sujetos que tienen una dieta o toman fármacos que se han asociado con el inicio de resistencia a la insulina, inhibe o atenúa realmente el inicio de la resistencia a la insulina. El aporte complementario de un complejo de cromo de acción rápida y uno de acción lenta, inhibe la inducción de la resistencia a la insulina. No desarrollando resistencia a la insulina en primer lugar, el paciente no está expuesto a las enfermedades y riesgos asociados. Además, no es necesario que el paciente tome medicamentos adicionales, y a veces costosos, para tratar la resistencia a la insulina y enfermedades asociadas.

50

**[0132]** Sin querer estar limitado por una teoría particular, los autores de la invención proponen que este aporte complementario de combinación de cromo con complejo de cromo de acción rápida y acción lenta inhibe el que se desarrolle resistencia a la insulina mejorando la sensibilidad a la insulina y los niveles de perfiles de lípidos y disminuyendo el azúcar en la sangre. Por consiguiente, se describe un procedimiento para inhibir o reducir el riesgo de resistencia a la insulina por el aporte complementario de la combinación de cromo.

55

**[0133]** El aporte complementario de cromo incluye la administración de un complejo de cromo de acción rápida tal como histidinato en combinación con al menos otro complejo de cromo de acción lenta a un individuo. Ventajosamente, los complejos de cromo de acción rápida y lenta son sintéticos. La síntesis y uso de picolinatos de cromo, por ejemplo, se describe en las patentes de EE.UU. nº Re 33.988 y 5.087.623. El tripicolinato crómico está disponible en establecimientos de alimentos saludables, farmacias y otras fuentes comerciales. La síntesis y uso del polinicotinato crómico se describe en la patente de EE.UU. nº 5.194.615.

**[0134]** La inhibición de la resistencia a la insulina se logra administrando una dosis eficaz de complejo de cromo de acción rápida tal como complejo de histidinato de cromo con un complejo de cromo de acción lenta tal como picolinato de cromo, a un individuo por separado o como una sola composición. Un sujeto puede empezar el aporte complementario de cromo al inicio de su tratamiento con resistencia a la insulina. Alternativamente, el sujeto puede empezar el aporte complementario con un complejo de cromo después de haber empezado el tratamiento del sujeto con resistencia a la insulina, pero antes de desarrollar la resistencia a la insulina.

**[0135]** La resistencia a la insulina es un parámetro patógeno clave de la diabetes de tipo 2, y las intervenciones clínicas que mejoran la sensibilidad a la insulina se considera que son piedras angulares en el tratamiento integral de la enfermedad. Además, la relación de la resistencia a la insulina con la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo asociados se han confirmado en los últimos años. Por lo tanto, se describen procedimientos y composiciones para impedir el desarrollo de resistencia a la insulina, que comprenden la administración de complejos de cromo de acción rápida y de acción lenta con un fármaco hipoglucémico tal como la metformina, que inhiben que se desarrolle la resistencia a la insulina. Las combinaciones de agentes farmacológicos (tales como sulfonilureas/metformina, sulfonilureas/glitazonas y metformina/glitazonas) son intervenciones farmacológicas muy eficaces que parece que disminuyen tanto los niveles de glucosa como de insulina. Además, hay pruebas de que la terapia triple de fármacos (p. ej., sulfonilureas/metformina/glitazonas) puede disminuir la glucemia clínica además de disminuir los niveles de insulina. Por lo tanto, también se pueden administrar composiciones que comprenden un complejo de cromo hidrófobo y un complejo de cromo hidrófilo con metformina, sulfonilureas y glitazonas o combinaciones de las mismas, a un sujeto que toma fármacos que inducen resistencia a la insulina para inhibir el inicio de dicha resistencia a la insulina.

**[0136]** La descripción representa la tecnología presente en cuanto que el sujeto tiene una posibilidad de desarrollar resistencia a la insulina o diabetes o afecciones asociadas no limitadas a enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes, combinación de una o dos afecciones patológicas basadas en las directrices de la ATP III y o debido a afecciones de salud mental tales como depresión, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y otras afecciones tales como VIH, lipodistrofia por VIH y síndrome del ovario poliquístico. La resistencia a la insulina puede deberse a antecedentes familiares, peso corporal, dieta y fármacos.

#### Tratamiento de enfermedades cardiovasculares

**[0137]** Estos son procedimientos descritos para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende esencialmente en o consiste en cromo e histidina, o un complejo de histidinato de cromo con un cromo de acción lenta y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedades cardiovasculares" se refiere a enfermedades del corazón y sistema circulatorio. Estas enfermedades a menudo están asociadas con dislipoproteinemias y/o dislipidemias y/o hiperlipoproteinemias familiares, hipercolesterolemia e hiperlipidemia. Las enfermedades cardiovasculares para las que las composiciones descritas en el presente documento son útiles para prevenirlas o tratarlas incluyen, pero no se limitan a arteriosclerosis; aterosclerosis; accidente cerebrovascular; isquemia, disfunciones del endotelio, en particular aquellas disfunciones que afectan a la elasticidad de los vasos sanguíneos; enfermedad vascular periférica; cardiopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto cerebral y reestenosis.

**[0138]** Las composiciones descritas en el presente documento, p. ej., un cromo de acción rápida tal como histidinato de cromo con un complejo de cromo de acción lenta, p. ej., picolinato de cromo, se pueden usar en procedimientos para tratar la enfermedad cardiovascular y sus patologías relacionadas que incluyen, por ejemplo, hipertrofia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, lesiones por isquemia y reperfusión en un órgano, arritmia e infarto de miocardio. Se describe un procedimiento de tratamiento de enfermedades cardiovasculares en un mamífero administrando simultáneamente al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico cardiovascular, y un complejo de cromo hidrófilo y un complejo de cromo lipófilo. Los compuestos terapéuticos cardiovasculares adecuados para usar en procedimientos descritos en el presente documento incluyen un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de

angiotensina II, un bloqueante de canales de calcio, un agente antitrombótico, un antagonista de receptor  $\beta$ -adrenérgico, un vasodilatador, un diurético, un antagonista de receptor  $\alpha$ -adrenérgico, un antioxidante, y una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto terapéutico cardiovascular es PPADS.

#### 5 Tratamiento de dislipidemias

**[0139]** También se describen procedimientos de tratamiento o prevención de una dislipidemia que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición descrita en el presente documento, es decir un complejo de cromo hidrófilo de acción rápida en combinación con un complejo de  
10 cromo de acción lenta o lipófilo, p. ej., complejo de histidinato de cromo, un complejo de picolinato de cromo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

**[0140]** Como se usa en el presente documento, el término “dislipidemias” se refiere a trastornos que conducen a o se ponen de manifiesto por niveles aberrantes de lípidos en la circulación. En la medida en que los  
15 niveles de lípidos en la sangre son demasiado altos, las composiciones descritas en el presente documento se administran a un paciente para restablecer los niveles normales. Los niveles normales de lípidos se describen en tratados médicos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, los niveles recomendados en la sangre de LDL, HDL, triglicéridos libres y otros parámetros relacionados con el metabolismo de lípidos se pueden encontrar en el sitio web de la Asociación Americana del Corazón y en el del Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol del  
20 del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre ([http://www.americanheart.org/cholesterol/about\\_level.html](http://www.americanheart.org/cholesterol/about_level.html) y [http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hbc\\_what.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/chol/hbc_what.html), respectivamente). Actualmente, el nivel recomendado de colesterol HDL en la sangre es superior a 35 mg/dl; el nivel recomendado de colesterol LDL en la sangre es inferior a 70 mg/dl si tienen múltiples factores de riesgo; la relación de colesterol LDL:HDL recomendada  
25 en la sangre es inferior a 5:1, idealmente 3,5:1; y el nivel recomendado de triglicéridos libres en la sangre es menor de 200 mg/dl.

**[0141]** Las dislipidemias para las que las composiciones descritas en el presente documento son útiles para prevenirlas o tratarlas incluyen hiperlipidemia y niveles bajos en la sangre del colesterol lipoproteína de alta densidad  
30 (HDL). La hiperlipidemia para prevenir o tratar mediante los compuestos descritos en el presente documento puede ser hipercolesterolemia familiar; hiperlipidemia combinada familiar; niveles o actividad de lipoproteína lipasa reducidos o deficientes, incluyendo reducciones o deficiencias que resultan de mutaciones de la lipoproteína lipasa; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; niveles altos en la sangre de cuerpos ureicos (p. ej., ácido beta-OH-butírico); niveles altos en la sangre de colesterol Lp(a); niveles altos en la sangre de colesterol lipoproteína de baja  
35 densidad (LDL); niveles en la sangre de colesterol lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y niveles altos en la sangre de ácidos grasos no esterificados.

**[0142]** Se describen además procedimientos para alterar el metabolismo de lípidos en un paciente, p. ej., reducir la LDL en la sangre de un paciente, reducir los triglicéridos libres en la sangre de un paciente, aumentar la  
40 relación de HDL a LDL en la sangre de un paciente, e inhibir la síntesis de ácidos grasos saponificados y/o no saponificados, comprendiendo dichos procedimientos administrar al paciente un compuesto o una composición que comprende un complejo de cromo de acción rápida y un complejo de cromo de acción lenta en una cantidad eficaz para alterar el metabolismo de lípidos.

#### 45 Tratamiento de dislipoproteinemias

**[0143]** También se describen procedimiento para el tratamiento o prevención de una dislipoproteinemia que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un  
50 complejo de cromo de acción rápida, un complejo de cromo de acción lenta, y un vehículo terapéutica/nutricionalmente aceptable.

**[0144]** Como se usa en el presente documento, el término “dislipoproteinemias” se refiere a los trastornos que conducen a o se ponen de manifiesto por niveles aberrantes de lipoproteínas en la circulación. En la medida en que los niveles de lipoproteínas en la sangre son demasiado altos, las composiciones descritas en el presente  
55 documento se administran a un paciente para restablecer los niveles normales. A la inversa, en la medida en que los niveles de lipoproteínas en la sangre son demasiado bajos, las composiciones descritas en el presente documento se administran a un paciente para restablecer los niveles normales. Los niveles normales de lipoproteínas se describen en tratados médicos conocidos para los expertos en la materia.

- [0145]** Las dislipoproteínas para las que las composiciones descritas en el presente documento son útiles para prevenirlas o tratarlas incluyen, pero no se limitan a niveles altos en la sangre de LDL; niveles altos en la sangre de apolipoproteína B (apo B); niveles altos en la sangre de Lp(a); niveles altos en la sangre de apo(a); niveles altos en la sangre de VLDL; niveles bajos en la sangre de HDL; niveles o actividad de la lipoproteína lipasa reducidos o deficientes, incluyendo reducciones o deficiencias que resultan de mutaciones de la lipoproteína lipasa; hipoalfalipoproteinemia; anomalías de lipoproteínas asociadas con la diabetes; anomalías de lipoproteínas asociadas con la obesidad; anomalías de lipoproteínas asociadas con la enfermedad de Alzheimer; e hiperlipidemia combinada familiar.
- 10 **[0146]** Se describen además procedimientos para reducir los niveles de apo C-II en la sangre de un paciente; reducir los niveles de apo C-III en la sangre de un paciente; elevar los niveles de HDL, proteínas asociadas, incluyendo, pero no limitadas a apo A-I, apo A-II, apo A-IV y apo E en la sangre de un paciente; elevar los niveles de apo E en la sangre de un paciente, y promover la eliminación de triglicéridos de la sangre de un paciente, comprendiendo dichos procedimientos administrar al paciente un complejo de cromo de acción rápida y un complejo de cromo de acción lenta en una cantidad eficaz para llevar a cabo dicha reducción, elevación o promoción, respectivamente.

#### Tratamiento de trastornos del metabolismo de la glucosa

- 20 **[0147]** También se describen procedimientos para el tratamiento o prevención de un trastorno del metabolismo de la glucosa, que comprende proporcionar a un sujeto con o en riesgo de desarrollar un trastorno del metabolismo de la glucosa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida y un complejo de cromo de acción lenta y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, la expresión “trastornos del metabolismo de la glucosa” se refiere a trastornos que conducen a o se ponen de manifiesto por el almacenamiento y/o uso aberrante de la glucosa. En la medida en que las señales del metabolismo de la glucosa (es decir, insulina en la sangre, azúcar en la sangre) son demasiado altas, se administran las composiciones descritas en el presente documento a un paciente para restablecer los niveles normales. A la inversa, en la medida en que las señales del metabolismo de la glucosa son demasiado bajas, se administran las composiciones descritas en el presente documento a un paciente para restablecer los niveles normales. Las señales normales del metabolismo de la glucosa se describen en tratados médicos conocidos por los expertos en la materia.

- [0148]** Los trastornos del metabolismo de la glucosa para los que las composiciones descritas en el presente documento son útiles para prevenirlas o tratarlas incluyen, pero no se limitan a tolerancia alterada a la glucosa; resistencia a la insulina; cáncer de mama, colon o próstata relacionados con la resistencia a la insulina, diabetes, incluyendo, pero no limitada a la diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, diabetes mellitus gestacional (DMG) y diabetes del adulto de inicio juvenil (MODY); pancreatitis; hipertensión; enfermedad del ovario poliquístico; lipodistrofia por VIH, desequilibrio hormonal, hipercortisolismo, disfunción endotelial, enfermedad de Alzheimer, envejecimiento y niveles altos en la sangre de insulina y/o glucosa.

- 40 **[0149]** Se describen además procedimientos para alterar el metabolismo de la glucosa en un paciente, por ejemplo para aumentar la sensibilidad a la insulina y/o consumo de oxígeno de un paciente, comprendiendo dichos procedimientos administrar al mamífero un compuesto o una composición que comprende un complejo de cromo de acción rápida o hidrófilo en combinación con un complejo de cromo de acción lenta o lipófilo, en una cantidad eficaz para alterar el metabolismo de la glucosa.

45

#### Tratamiento de trastornos asociados con PPAR

- [0150]** También se describen procedimientos para el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con PPAR, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo lipófilo y un complejo de cromo hidrófilo (p. ej., histidinato de cromo) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención de trastornos asociados con PPAR” abarca el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide; esclerosis múltiple; psoriasis; enfermedades inflamatorias intestinales; cáncer de mama, colon o próstata; niveles bajos en la sangre de HDL; niveles bajos en la sangre, linfa y líquido cefalorraquídeo de apo E; niveles bajos en la sangre, linfa y líquido cefalorraquídeo de apo A-I; niveles altos en la sangre de VLDL; niveles altos en la sangre de LDL; niveles altos en la sangre de triglicéridos; niveles altos en la sangre de apo B; niveles altos en la sangre de apo C-III y relación reducida de lipasa hepática post-heparina a actividad de lipoproteína lipasa. La HDL puede estar elevada en la linfa y/o líquido cefalorraquídeo.

#### Tratamiento de enfermedades renales

**[0151]** Se describen además procedimientos para el tratamiento o prevención de una enfermedad renal, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un complejo de cromo de acción rápida y un complejo de cromo de acción lenta y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las enfermedades renales que se pueden tratar mediante los compuestos descritos en el presente documento incluyen enfermedades glomerulares (incluyendo, pero no limitadas a glomerulonefritis aguda y crónica, glomerulonefritis rápidamente progresiva, síndrome nefrótico, glomerulonefritis proliferativa focal, lesiones glomerulares asociada con la enfermedad sistémica, tales como el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, mieloma múltiple, diabetes, neoplasia, enfermedad de células falciformes, y enfermedades inflamatorias crónicas), enfermedades tubulares (incluyendo, pero no limitadas a la necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda, enfermedad renal poliquística del riñón en esponja medular, enfermedad quística medular, diabetes nefrogénica, y acidosis tubular renal), enfermedades tubulointersticiales (incluyendo pero no limitadas a, pielonefritis, nefritis tubulointerstitial inducida por fármacos y toxinas, nefropatía hipercalcémica, y nefropatía hipopotasémica), insuficiencia renal aguda y rápidamente progresiva, insuficiencia renal crónica, nefrolitiasis, o tumores (incluyendo, pero no limitados a carcinoma de células renales y nefroblastoma). Las enfermedades renales que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente invención son enfermedades vasculares, incluyendo pero no limitadas a la hipertensión, nefroesclerosis, anemia hemolítica microangiopática, enfermedad renal ateroembólica, necrosis cortical difusa e infartos renales.

## 20 Tratamiento del cáncer

**[0152]** Se describen en el presente documento procedimientos para el tratamiento o prevención del cáncer, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un complejo de cromo de acción rápida tal como histidinato de cromo, un complejo de cromo de acción lenta tal como picolinato de cromo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los tipos de cáncer que se pueden tratar usando el aporte complementario de la combinación de cromo incluyen, pero no se limitan a fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma sinovioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiomasarcoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer oral, cáncer nasal, cáncer de garganta, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer testicular, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, cáncer de pulmón, carcinoma epitelial, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, cáncer de piel, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer transmitido por la sangre, incluyendo, pero no limitado a: leucemia de linfoblástica aguda linfocitos B, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T, leucemia mieloblástica aguda, "LMA", leucemia promielocítica aguda "APL", leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mieloide crónica, "LMC", leucemia linfocítica crónica, "CLL", leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemias aguda y crónica, leucemias mieloides linfoblásticas, leucemias mielocíticas linfocíticas, linfomas: tales como enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadena pesada, y policitemia vera.

**[0153]** El cáncer incluyendo, pero no limitado a tumor, metástasis o cualquier enfermedad o trastorno caracterizado por el crecimiento incontrolado de células, se puede tratar o prevenir por aporte complementario de combinación de cromo como se describe en el presente documento.

50

## Tratamiento de otras enfermedades

**[0154]** También se describen procedimientos para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer, síndrome X, septicemia, trastornos trombóticos, obesidad, pancreatitis, hipertensión, inflamación e impotencia, que comprenden administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un complejo de cromo de acción rápida, un complejo de cromo de acción lenta, y un vehículo nutricionalmente aceptable.

**[0155]** Como se usa en el presente documento, el "tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer"

abarca el tratamiento o prevención de anomalías de lipoproteínas asociadas con la enfermedad de Alzheimer.

**[0156]** Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención del síndrome X o síndrome metabólico” abarca el tratamiento o prevención de un síntoma del mismo, incluyendo, pero no limitado a la tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión y dislipidemia/dislipoproteinemia.

**[0157]** Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención de la septicemia” abarca el tratamiento o prevención del choque séptico.

10 **[0158]** Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención de trastornos tromboticos” abarca el tratamiento o prevención de niveles altos en la sangre de fibrinógeno y promoción de fibrinolisis.

**[0159]** Además del tratamiento o prevención de la obesidad, las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar a un individuo para promover la reducción de peso del individuo.

15

**[0160]** Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención de la nefropatía diabética” abarca el tratamiento o prevención de enfermedad renal que se desarrolla como resultado de la diabetes mellitus (DM). La DM es un trastorno en el que el cuerpo no es capaz de metabolizar hidratos de carbono (p. ej., almidones de alimentos, azúcares, celulosa) de forma adecuada. La enfermedad se caracteriza por cantidades excesivas de azúcar en la sangre (hiperglucemia) y la orina; producción y/o uso inadecuados de insulina; y por sed, hambre y pérdida de peso. Por lo tanto, las composiciones descritas en el presente documento también se pueden usar para tratar o prevenir la diabetes mellitus.

20 **[0161]** Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención de la retinopatía diabética” abarca el tratamiento o prevención de complicaciones de la diabetes que conducen o causan ceguera. La retinopatía diabética se produce cuando la diabetes daña los pequeños vasos sanguíneos dentro de la retina, el tejido sensible a la luz en la parte posterior del ojo.

30 **[0162]** Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención de la impotencia” abarca el tratamiento o prevención de la disfunción eréctil, que abarca la incapacidad repetida de conseguir o mantener una erección firme suficiente para la relación sexual. La palabra “impotencia” también se puede usar para describir otros problemas que interfieren con la relación sexual y reproducción, tales como la falta de deseo sexual y problemas con la eyaculación u orgasmo. La expresión “tratamiento o prevención de la impotencia” incluye, pero no se limita a la impotencia que se produce como resultado del daño a nervios, arterias, músculos lisos y tejidos fibrosos, o como resultado de una enfermedad, tal como, pero no limitada a diabetes, enfermedad renal, alcoholismo crónico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, enfermedad vascular y enfermedad neurológica.

35 **[0163]** Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención de la hipertensión” abarca el tratamiento o prevención del flujo de sangre a través de vasos con una fuerza mayor de lo normal, que tensa el corazón; daña las arterias; y aumenta el riesgo de ataque cardiaco, accidente cerebrovascular y problemas renales. El término hipertensión incluye, pero no se limita a enfermedad cardiovascular, hipertensión esencial, hiperpiesia, hiperpiesis, hipertensión maligna, hipertensión secundaria, o pseudohipertensión de bata blanca.

45 **[0164]** Como se usa en el presente documento, el “tratamiento o prevención de la inflamación” abarca el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias incluyendo, pero no limitadas a trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones incluyendo la artritis, p. ej., artritis reumatoide y osteoartritis; síndrome de dificultad respiratoria, enfermedades inflamatorias del intestino tales como ileítis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; y trastornos pulmonares inflamatorios como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos inflamatorios del ojo tales como distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, uveítis, oftalmítis simpática y endoftalmítis; trastornos inflamatorios de la encía, p. ej., periodontitis y gingivitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo glomerulonefritis y nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel incluyendo acné, esclerodermatitis, psoriasis, eczema, fotoenvejecimiento y arrugas; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo la neurodegeneración relacionada con el SIDA, accidente cerebrovascular, traumatismo neuronal, enfermedad de Alzheimer, encefalomielitis y encefalitis viral o autoinmunitaria; enfermedades autoinmunitarias 50 incluyendo vasculitis mediada por inmunocomplejos, lupus eritematoso sistémico; lupus eritematoso sistémico (LES); y enfermedades inflamatorias del corazón tales como cardiomiopatía.

Terapia de combinación

- [0165]** Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar en terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. El aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento (p. ej., un complejo de cromo de acción rápida y un complejo de cromo de acción lenta) y el agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva, o más preferiblemente, sinérgica. El aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento se puede administrar simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte del mismo aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento o una composición diferente. Alternativamente, se administran tanto un complejo de cromo hidrófilo como un complejo de cromo lipófilo antes o posteriormente a la administración de otro agente terapéutico. Puesto que muchos de los trastornos para los que las composiciones descritas en el presente documento son útiles para tratar son enfermedades crónicas, la terapia de combinación puede implicar alternar entre la administración de un aporte complementario de combinación de cromo y una composición que comprende otro agente terapéutico, p. ej., para minimizar la toxicidad asociada con un fármaco particular. La duración de la administración de cada fármaco o agente terapéutico puede ser, p. ej., un mes, 3 meses, 6 meses o un año. Cuando una composición descrita en el presente documento se administra simultáneamente con otro agente terapéutico que produce potencialmente efectos secundarios adversos incluyendo, pero no limitados a toxicidad, el agente terapéutico se puede administrar ventajosamente con una dosis que está por debajo del umbral al que se produce el efecto adverso. Las dosis estándar para los compuestos descritos a continuación son conocidas para los expertos en la materia.
- 20 **[0166]** El aporte complementario de combinación de cromo se puede administrar junto con una estatina. Las estatinas para usar en combinación con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, y cerivastatina.
- [0167]** El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con un agonista de PPAR, por ejemplo, una tiazolidinodiona o un fibrato. Las tiazolidinodionas para usar en combinación con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etoxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinodiona, troglitazona, pioglitazona, ciglitazona, WAY 120.744, englitazona, AD 5075, darglitazona, y rosiglitazona. Los fibratos para usa en combinación con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a gemfibrozil, fenofibrato, clofibrato o ciprofibrato. Como se ha mencionado previamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un fibrato o tiazolidinodiona a menudo tiene efectos secundarios tóxicos. Por consiguiente, cuando se administra un aporte complementario de combinación de cromo en combinación con un agonista de PPAR, la dosis del agonista de PPAR preferiblemente es inferior a la que va acompañada de efectos secundarios tóxicos.
- 35 **[0168]** El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con una resina de unión a ácidos biliares. Las resinas de unión a ácidos biliares para usar en combinación con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a colestetilamina e hidrocloreuro de colestipol. Las presentes composiciones también se pueden administrar junto con niacina o ácido nicotínico. Las presentes composiciones también se pueden administrar junto con un agonista de RXR. Los agonistas de RXR para usar en combinación con las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a LG 100268, LGD 1069, ácido 9-cis-retinoico, ácido 2-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)ciclopropil) piridina-5-carboxílico o ácido 4-((3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-carbonil)benzoico. El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con un fármaco antiobesidad. Los fármacos antiobesidad para usar en combinación con el aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento incluyen, pero no se limitan a agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico, preferiblemente agonistas del receptor  $\beta$  3, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, bupropión, fluoxetina y fentermina. El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con una hormona. Las hormonas para usar en combinación con las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a hormona tiroidea, estrógeno e insulina. Las insulinas preferidas incluyen, pero no se limitan a insulina inyectable, insulina transdérmica, insulina inhalada o cualquier combinación de las mismas. Como una alternativa a la insulina, se puede usar un derivado de insulina, secretagogo, sensibilizador o mimético. Los secretagogos de insulina para usar en combinación con el aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento incluyen, pero no se limitan a forskolina, dibutil cAMP o isobutilmetilxantina (IBMX).
- 50 **[0169]** El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 ("PDE5") para tratar o prevenir trastornos tales como, pero no limitados a impotencia. En una realización particular, la combinación es una combinación sinérgica de un aporte complementario de combinación de cromo y un inhibidor de PDE5.

**[0170]** Las presentes composiciones también se pueden administrar junto con una tirfostina o un análogo de la misma. Las tirfostinas para usar con el aporte complementario de combinación de cromo incluyen, pero no se limitan a tirfostina 51.

- 5 **[0171]** Las presentes composiciones también se pueden administrar junto con fármacos basados en sulfonilureas. Los fármacos basados en sulfonilureas para usar en el aporte complementario de combinación de cromo descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a glisoxepida, gliburida, acetohexamida, clorpropamida, glibomurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida y tolclclamida. El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con biguanida.
- 10 Las biguanidas para usar en combinación con las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a metformina, fenformina y buformina.

**[0172]** El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa. Los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa para usar en combinación con el aporte complementario de combinación de cromo incluyen, pero no se limitan a acarbosa y miglitol.

15

**[0173]** El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con un agonista de apo A-I. En una realización el agonista de apo A-I es la forma Milano de la apo A-I (apo A-IM). La apo A-IM para administrar junto con el aporte complementario de combinación de cromo se puede producir por el procedimiento de la patente de EE.UU. nº 5.721.114 de Abrahamsen. El agonista de la apo A-I puede ser un agonista peptídico. El agonista peptídico de la apo A-I para administrar en combinación con el aporte complementario de combinación de cromo puede ser un péptido de las patentes de EE.UU. nº 6.004.925 o 6.037.323 de Dasseux.

20

25 **[0174]** El aporte complementario de combinación de cromo también se puede administrar junto con la apolipoproteína E (apo E).

**[0175]** El aporte complementario de combinación de cromo se puede administrar junto con un fármaco elevador de la HDL; un potenciador de la HDL; o un regulador de la apolipoproteína A-I, apolipoproteína A-IV y/o genes de apolipoproteína.

30

**[0176]** El otro agente terapéutico puede ser un agente antiemético. Los agentes antieméticos adecuados incluyen, pero no se limitan a metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxizina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetrón, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metallatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocanabinos, tietilperazina, tioproperazina y tropisetron.

35

**[0177]** El otro agente terapéutico puede ser un factor estimulador de colonias hematopoyéticas. Los factores estimuladores de colonias hematopoyéticas incluyen, pero no se limitan a filgrastim, sargramostima, molgramostima y eritropoietina  $\alpha$ .

40

**[0178]** El otro agente terapéutico puede ser un agente analgésico opiáceo o no opiáceo. Los agentes analgésicos opiáceos incluyen, pero no se limitan a morfina, herorina, hidromofrona, hidrocodona, oximorfona, oxycodona, metopón, apomorfina, normorfina, etorfina, buprenorfina, meperidina, lopermida, anileridina, etoheptazina, piminidina, betaprodina, difenoxilato, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo, levorfanol, dextrometorfano, fenazocina, pentazocina, ciclazocina, metadona, isomethadona y propoxifeno. Los agentes analgésicos no opiáceos adecuados incluyen, pero no se limitan a aspirina, celecoxib, rofecoxib, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, indometacina, ketorolaco, meclofenamato, ácido mefanámico, nabumetona, naproxeno, piroxicam y sulindaco.

45

50

#### Terapia de combinación de enfermedades cardiovasculares

**[0179]** El aporte complementario de combinación de cromo (p. ej., complejo de cromo de acción lenta y 55 complejo de cromo de acción rápida) se puede administrar junto con un fármaco cardiovascular conocido. Los fármacos cardiovasculares para usar en combinación con el aporte complementario de combinación de cromo para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a fármacos antiadrenérgicos periféricos, fármacos antihipertensores que actúan centralmente (p.ej., metildopa, metildopa-HCl), vasodilatadores directos antihipertensores (p. ej., diazoxida, hidralazina HCl), fármacos que afectan al sistema de renina-angiotensina,

vasodilatadores periféricos, fentolamina, fármacos antiangina, glucósidos cardiacos, inodilatadores (p. ej., aminona, milrinona, enoximona, fenoximona, imazodán, sulmazol), fármacos antiarrítmicos, bloqueantes de la entrada de calcio, ranitina, bosentán, y rezulina.

## 5 Usos quirúrgicos

**[0180]** Las enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis a menudo requieren procedimientos quirúrgicos tales como la angioplastia. La angioplastia a menudo va acompañada por la colocación de un estructura metálica en forma de tubo llamada una "endoprótesis vascular" en una arteria coronaria dañada. Para afecciones más graves, puede ser necesaria la cirugía a corazón abierto tal como la cirugía de derivación coronaria. Estos procedimientos quirúrgicos implican el uso de dispositivos quirúrgicos invasivos y/o implantes, y están asociados con un riesgo alto de reestenosis y trombosis. Por consiguiente, el aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento (es decir, un complejo de cromo lipófilo y un complejo de cromo hidrófilo) se puede usar como recubrimientos en dispositivos quirúrgicos (p. ej., catéteres) e implantes (p. ej., endoprótesis vascular) para reducir el riesgo de reestenosis y trombosis asociados con los procedimientos invasivos usados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

## Uso veterinario y en ganado

**[0181]** El aporte complementario de combinación de cromo (es decir, un complejo de cromo lipófilo y un complejo de cromo hidrófilo) se puede administrar a un animal o animal no humano para uso veterinario para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento.

**[0182]** El animal no humano puede ser una mascota doméstica o un animal de ganadería. Preferiblemente, el animal no humano es un mamífero, lo más preferiblemente una vaca, caballo, oveja, cerdo, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya. Alternativamente, el animal no humano puede ser una especie de ave de corral, lo más preferiblemente un pollo, pavo, pato, ganso o codorniz.

**[0183]** Además de los usos veterinarios, el aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento se puede usar para reducir el contenido de grasa del ganado para producir carnes más magras. Alternativamente, el aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento se puede usar para reducir el contenido de colesterol de huevos, administrando los compuestos a una hembra de pollo, codorniz o pato. Para usos animales no humanos, las composiciones descritas en el presente documento se pueden administrar por la alimentación de los animales o por vía oral como una composición en poción.

35 Administración y composiciones terapéuticas/profilácticas

**[0184]** Debido a la actividad del aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento, son útiles en medicina veterinaria y humana. Como se ha descrito antes, el aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento es útil para el tratamiento o prevención del síndrome cardiometabólico, envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, cáncer, enfermedad cardiovascular, nefropatía diabética, retinopatía diabética, un trastorno del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, dislipoproteinemia, hipertensión, impotencia, inflamación, resistencia a la insulina, eliminación de lípidos en la bilis, modulación de proteína C reactiva, obesidad, eliminación de oxisteroles en la bilis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, un trastorno asociado con el receptor activado por el proliferador de peroxisomas, eliminación de fosfolípidos en la bilis, enfermedad renal, septicemia, trastornos del síndrome metabólico (p. ej., síndrome X), un trastorno trombótico, potenciación de la producción de bilis, potenciación del transporte inverso de lípidos, procesos y enfermedades inflamatorias tales como enfermedad gastrointestinal, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis (p. ej., artritis reumatoide, osteoartritis), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., lupus eritematoso sistémico), esclerodermia, espondilitis anquilosante, gota y seudogota, dolor muscular: polimiositis/polimialgia reumática/fibrositis; infección y artritis, artritis reumatoide juvenil, tendinitis, bursitis y/u otro reumatismo de tejido blando.

**[0185]** Se describen en el presente documento procedimientos de tratamiento y profilaxis de las afecciones citadas antes, proporcionando a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un complejo de cromo de acción rápida y un complejo de cromo de acción lenta como se describe en el presente documento. En los diferentes procedimientos descritos en el presente documento, el sujeto puede ser un mamífero tal como un animal que incluye, pero no se limita, a un animal tal como una vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo, cobaya, etc., y lo más preferiblemente un ser humano.

**[0186]** El aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento es útil para procedimientos para el tratamiento de la diabetes y patologías relacionadas, enfermedades cardiovasculares y relacionadas, tales como, por ejemplo, retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, problemas de los pies por diabetes, infecciones e inflamaciones por diabetes, diabetes con complicaciones cardiovasculares tales como hipertrofia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, lesiones por isquemia y reperfusión en un órgano, arritmia, e infarto de miocardio. Se describe un procedimiento para tratar la enfermedad cardiovascular en un mamífero administrando simultáneamente al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento (p. ej., un complejo de cromo lipófilo y un complejo de cromo hidrófilo) y un compuesto terapéutico cardiovascular tal como cromo histidina o complejo de cromo. Los compuestos terapéuticos cardiovasculares adecuados para usar en procedimientos descritos en el presente documento incluyen un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueante de canales de calcio, un agente antitrombótico, un antagonista de receptor  $\beta$ -adrenérgico, un vasodilatador, un diurético, un antagonista de receptor  $\alpha$ -adrenérgico, un antioxidante, y una mezcla de los mismos.

**[0187]** El aporte complementario de combinación de cromo descrito en el presente documento es útil para los procedimientos de tratamiento de la obesidad y patologías relacionadas, obesidad relacionada con complicaciones tales como la diabetes, factores de riesgo de la diabetes, resistencia a leptina, distribución de grasa abdominal, enfermedad cardiovascular y sus patologías relacionadas, enfermedades cardiovasculares y relacionadas, tales como, por ejemplo, hipertrofia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, lesiones por isquemia y reperfusión en un órgano, arritmia, e infarto de miocardio. Se describe un procedimiento para tratar la obesidad y sus complicaciones asociadas tales como la diabetes, enfermedad cardiovascular y resistencia a la insulina en un mamífero, administrando simultáneamente al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un aporte complementario de combinación de cromo (p. ej., un complejo de cromo lipófilo y un complejo de cromo hidrófilo) y un compuesto terapéutico cardiovascular. Los compuestos terapéuticos cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueante de canales de calcio, un agente antitrombótico, un antagonista de receptor  $\beta$ -adrenérgico, un vasodilatador, un diurético, un antagonista de receptor  $\alpha$ -adrenérgico, un antioxidante, fármacos antihiper glucémicos, insulina, fármacos antiobesidad, antidepresivos, etc., y una mezcla de los mismos.

**[0188]** La presente invención se describe además en los siguientes ejemplos, los cuales se proporcionan con fines ilustrativos.

### 35 EJEMPLO 1

La combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo mejora la absorción de glucosa in vitro

**[0189]** El siguiente ejemplo describe experimentos que comparaban los efectos del aporte complementario de cromo en la forma de picolinato de cromo frente a la combinación de picolinato de cromo:histidinato de cromo (1:1 cromo elemental) en la absorción de glucosa en células de músculo esquelético. Las cantidades de picolinato de cromo y de la combinación se ajustaron para así proporcionar cantidades equimolares de cromo elemental. Para la combinación, 50% del cromo elemental se proporcionó en forma de picolinato de cromo y 50% se proporcionó en forma de histidinato de cromo. Para evaluar la absorción de glucosa, se añadió [ $^3$ H]C-desoxiglucosa a los cultivos de músculo esquelético, en medio con o sin insulina y con o sin el aporte complementario de cromo indicado. Se calculó la absorción de glucosa marcada por las células.

**[0190]** La figura 1 muestra el porcentaje de aumento en la absorción de glucosa en cultivos que reciben aporte complementario de cromo frente a cultivos sin aporte complementario de cromo, en presencia y ausencia de insulina. Tanto el picolinato de cromo como la combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo estimulaban la absorción de glucosa en células estimuladas con insulina. La combinación potenciaba la absorción tanto en los cultivos basales como en los estimulados con insulina en un grado mayor que el picolinato de cromo, incluso aunque los cultivos se trataron con cantidades equivalentes de cromo elemental.

### 55 EJEMPLO 2

La combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo mejora de forma sinérgica los niveles de glucosa, niveles de colesterol, niveles de triglicéridos y niveles de ácidos grasos libres in vivo

**[0191]** El siguiente ejemplo describe una serie de experimentos que comparaban los efectos del aporte complementario de cromo en forma de picolinato de cromo, histidinato de cromo y una combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo en diferentes funciones metabólicas en ratas alimentadas con dietas normales y con alto contenido en grasas.

5

**[0192]** Las ratas Wistar se criaron a una temperatura de  $(22 \pm 2^\circ\text{C})$ , humedad  $(55 \pm 5\%)$  y un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h. Se proporcionó alimento en pelets y agua a voluntad.

**[0193]** Las ratas se asignaron aleatoriamente a uno de 8 grupos de tratamiento.

10

Grupo 1: Las ratas de control se alimentaron con una dieta estándar (12% de calorías como grasa) durante 12 semanas.

15 Grupo 2: Las ratas se alimentaron con dieta estándar con picolinato de cromo (14,3  $\mu\text{g}$ , que proporcionan 1,43  $\mu\text{g}$  de cromo) incluido en el agua durante 12 semanas.

Grupo 3: Las ratas se alimentaron con dieta estándar con histidinato de cromo (19,7  $\mu\text{g}$ , que proporcionan 1,43  $\mu\text{g}$  de cromo) incluido en el agua durante 12 semanas.

20 Grupo 4: Las ratas se alimentaron con dieta estándar con picolinato de cromo (7,15  $\mu\text{g}$ ) e histidinato de cromo (9,85  $\mu\text{g}$ ) que proporcionan 1,43  $\mu\text{g}$  de cromo total, incluido en el agua durante 12 semanas.

Grupo 5: Las ratas se alimentaron con una dieta alta en grasas (40% de las calorías como grasa) durante 12 semanas.

25

Grupo 6: Las ratas se alimentaron con una dieta alta en grasas (40% de las calorías como grasa) y con picolinato de cromo (14,3  $\mu\text{g}$ , que proporcionan 1,43  $\mu\text{g}$  de cromo) incluido en el agua durante 12 semanas.

30 Grupo 7: Las ratas se alimentaron con una dieta alta en grasas (40% de las calorías como grasa) y con histidinato de cromo (19,7  $\mu\text{g}$ , que proporcionan 1,43  $\mu\text{g}$  de cromo) incluido en el agua durante 12 semanas.

Grupo 8: Las ratas se alimentaron con una dieta alta en grasas (40% de las calorías como grasa) y con picolinato de cromo (7,15  $\mu\text{g}$ ) e histidinato de cromo (9,85  $\mu\text{g}$ ) que proporcionan 1,43  $\mu\text{g}$  de cromo total, incluido en el agua durante 12 semanas.

35

**[0194]** Se midieron el peso corporal, niveles de glucosa en el suero, índice de sensibilidad a la insulina compuesto (CISI), colesterol en el suero, triglicéridos en el suero y ácidos grasos libres en el suero. Los niveles iniciales para las ratas de control (sin aporte complementario de cromo) que se alimentaron con dietas normal o con alto contenido en grasas se muestran en la tabla 1, a continuación.

40

Tabla 1

	Ratas normales	Ratas con dieta alta en grasas
Peso corporal (g)	277	317
Glucosa en el suero (mg/dl)	100	130
CISI (mg/dl)	2,7	1,6
Colesterol en el suero (mg/dl)	58	112
Triglicéridos en el suero (mg/dl)	46	107
Ácidos grasos libres (mmol/l)	1,4	3,1

**[0195]** Se midieron los niveles de glucosa en el suero, niveles de colesterol en el suero, niveles de triglicéridos en el suero y niveles de ácidos grasos libres, en todos los grupos después de 12 semanas. Los datos se presentan en las figuras 2A-5B.

45

**[0196]** El histidinato de cromo disminuyó los niveles de glucosa en el suero tanto en las ratas alimentadas con dieta normal como con alto contenido en grasa en un grado significativamente mayor que el picolinato de cromo. Sorprendentemente, el grupo de tratamiento que recibió picolinato de cromo/histidinato de cromo (en la misma cantidad total de cromo elemental que la proporcionada por el picolinato de cromo o histidinato de cromo solos) presentó una reducción significativamente mayor de los niveles de glucosa en el suero que los grupos de tratamiento que recibieron aporte complementario de cromo en la forma del cromo de picolinato de cromo o histidinato de cromo

50

solos. Figuras 2A y 2B. El efecto sinérgico de la combinación no se podría haber predicho.

**[0197]** El picolinato de cromo, histidinato de cromo y la combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo produjo una disminución significativa en los niveles de colesterol total en el suero en ratas alimentadas con una dieta normal. Figura 3A. Sorprendentemente, el grupo de tratamiento que recibió el picolinato de cromo/histidinato de cromo (en la misma cantidad total de cromo elemental que la proporcionada por el picolinato de cromo o histidinato de cromo solos) tuvo niveles de colesterol en el suero significativamente menores que los grupos de tratamiento que recibieron el aporte complementario de cromo en la forma del cromo de picolinato de cromo o histidinato de cromo solos. Figura 3B. El efecto sinérgico de la combinación no se podría haber predicho.

**[0198]** El picolinato de cromo, histidinato de cromo y la combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo produjo una disminución significativa en los niveles de triglicéridos en el suero en ratas alimentadas con una dieta normal o con alto contenido en grasas. Figuras 4A y 4B. Sorprendentemente, el grupo de tratamiento que recibió el picolinato de cromo/histidinato de cromo (en la misma cantidad total de cromo elemental que la proporcionada por el picolinato de cromo o histidinato de cromo solos) tuvo niveles de triglicéridos en el suero significativamente menores que los grupos de tratamiento que recibieron el aporte complementario de cromo en la forma del cromo de picolinato de cromo o histidinato de cromo solos. Figura 4B. El efecto sinérgico de la combinación no se podría haber predicho.

**[0199]** El picolinato de cromo, histidinato de cromo y la combinación de picolinato de cromo/histidinato de cromo produjo una disminución significativa en los niveles de ácidos grasos libres en el suero en ratas alimentadas con una dieta normal o con alto contenido en grasas. Figuras 5A y 5B. Sorprendentemente, el grupo de tratamiento que recibió el picolinato de cromo/histidinato de cromo (en la misma cantidad total de cromo elemental que la proporcionada por el picolinato de cromo o histidinato de cromo solos) tuvo niveles de ácidos grasos libres en el suero significativamente menores que los grupos de tratamiento que recibieron el aporte complementario de cromo en la forma del cromo de picolinato de cromo o histidinato de cromo solos. Figura 5B. El efecto sinérgico de la combinación no se podría haber predicho.

### EJEMPLO 3

Aporte complementario de combinación de cromo para lograr la liberación sostenida del cromo

**[0200]** El aporte complementario de la combinación con un complejo de cromo de acción rápida y un complejo de cromo de acción lenta produce la liberación sostenida del cromo a lo largo de un periodo de tiempo. Más específicamente, el aporte complementario de combinación de cromo es útil para lograr la absorción de cromo sostenida, prolongada, en un individuo que lo necesite. El aporte complementario de cromo tiene muchas indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, el cromo se ha asociado con la mejora del metabolismo de la glucosa, la mitigación de la resistencia a la insulina, mejora de los síntomas asociados con la hiperglucemia, mejora de los perfiles de lípidos, promoción de la masa corporal magra y la reducción de la obesidad.

**[0201]** Uno de los aspectos sorprendentes de la presente invención es el descubrimiento de que el aporte complementario de la combinación de cromo con un complejo de cromo hidrófilo y un complejo de cromo lipófilo produce un efecto mayor que el aditivo para mejorar algunas de las enfermedades, afecciones y síntomas asociados descritos antes. Sin querer estar ligados por una teoría particular, se cree que los efectos sinérgicos observados con la terapia de combinación de cromo se pueden atribuir a lograr la rápida absorción del cromo por el aporte complementario del complejo de cromo hidrófilo y la absorción sostenida a largo plazo por el aporte complementario del complejo de cromo lipófilo. Mediante la combinación de un complejo de cromo de acción rápida con un complejo de cromo de acción lenta, se consigue la absorción sostenida, prolongada de cromo por un individuo que lo necesite.

**[0202]** Se identifica un individuo que presenta metabolismo de glucosa malo (p. ej., se autoidentifica o se identifica por otros medios). Se administra al individuo un complemento nutricional que comprende una dosis eficaz de histidinato de cromo y una dosis eficaz de picolinato de cromo. Se vigila el metabolismo de la glucosa y se observa una mejora en el metabolismo de la glucosa.

**[0203]** Se identifica un individuo con resistencia a la insulina (p. ej., se autoidentifica o se identifica por otros medios). Se administra al individuo una bebida dietética que comprende una dosis eficaz de histidinato de cromo y una dosis eficaz de picolinato de cromo. Se vigila la respuesta del individuo a la insulina. El aporte complementario con histidinato de cromo y picolinato de cromo produce una mejora en la sensibilidad a la insulina.

**[0204]** Como se usa en las siguientes reivindicaciones y a lo largo de esta descripción, por la frase “consiste esencialmente en” se entiende que incluye cualesquiera elementos citados después de la frase, y limitado a otros elementos que no interfieren con o contribuyen a la actividad o acción especificada en la descripción para los elementos citados. Por lo tanto, la frase “que consiste esencialmente en” indica que se requieren o son obligatorios los elementos citados, pero que otros elementos son opcionales y pueden o no estar presentes dependiendo de si afectan o no a la actividad o acción de los elementos citados.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para administrar cromo a lo largo de un periodo de tiempo, que comprende histidinato de cromo y picolinato de cromo.  
5
2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición consiste esencialmente en histidinato de cromo y picolinato de cromo.
3. La composición de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el picolinato de cromo es tripicolinato de cromo.  
10
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende un vehículo nutricionalmente aceptable.
- 15 5. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo, en los que dicho primer complejo de cromo es absorbido más rápidamente que dicho segundo complejo de cromo y dicho segundo complejo de cromo es absorbido más lentamente que dicho primer complejo de cromo, para usar como un medicamento, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho complejo de cromo es picolinato de cromo.  
20
6. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para reducir los niveles de glucosa preprandial y posprandial, que comprende:  
coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.  
25
7. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para reducir la hiperglucemia o estabilizar los niveles de glucosa en el suero, que comprende:  
30 coadministrar una cantidad sinérgicamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.
8. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para mejorar la sensibilidad a la insulina, que comprende:  
35 coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.
9. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para reducir los niveles de ácidos grasos libres en un sujeto que lo necesite, que comprende:  
40 coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.
- 45 10. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para tratar o prevenir la dislipidemia, que comprende:  
coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.  
50
11. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para reducir el riesgo de desarrollar síndrome cardiometabólico, que comprende:  
coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.  
55
12. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para tratar o prevenir los trastornos del metabolismo de la glucosa, que comprende:

coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.

13. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para reducir el nivel de 5 colesterol total en el suero de un sujeto, que comprende:

coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.

- 10 14. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para tratar o prevenir la obesidad, que comprende:

coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.

15

15. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para prevenir la hiperglucemia, que comprende:

- 20 coadministrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto, y en los que dicho primer complejo de cromo es histidinato de cromo y en los que dicho segundo complejo de cromo es picolinato de cromo.

16. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, en los que dicho picolinato de cromo es tripicolinato de cromo.

- 25 17. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, en los que dicho primer complejo de cromo y dicho segundo complejo de cromo se administran sustancialmente al mismo tiempo.

- 30 18. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, en los que dicho primer complejo de cromo y dicho segundo complejo de cromo se administran secuencialmente en cualquier orden.

- 35 19. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo de acuerdo con la reivindicación 6 o reivindicación 7, para usar para reducir los niveles de glucosa preprandial y posprandial, o reducir la hiperglucemia, o estabilizar los niveles de glucosa en el suero, en los que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho primer complejo de cromo y de dicho segundo complejo de cromo proporciona un efecto de disminución de la glucosa durante al menos 2 horas.

- 40 20. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo de acuerdo con la reivindicación 19, para usar para reducir los niveles de glucosa preprandial y posprandial, o reducir la hiperglucemia, o estabilizar los niveles de glucosa en el suero, en los que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de dicho primer complejo de cromo y de dicho segundo complejo de cromo proporciona un efecto de disminución de la glucosa durante al menos 10 horas.

- 45 21. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para reducir los niveles de glucosa en el suero, que comprende una cantidad sinérgicamente eficaz de histidinato de cromo y picolinato de cromo, en la que dicha cantidad sinérgicamente eficaz de histidinato de cromo y dicho picolinato de cromo tiene un efecto mayor que el aditivo en la disminución de los niveles de glucosa en el suero.

- 50 22. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para mejorar la sensibilidad a la insulina, que comprende una cantidad sinérgicamente eficaz de histidinato de cromo y picolinato de cromo, en la que dicha cantidad sinérgicamente eficaz de histidinato de cromo y dicho picolinato de cromo tiene un efecto mayor que el aditivo en la mejora de la sensibilidad a la insulina.

- 55 23. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar para tratar la dislipidemia, que comprende una cantidad sinérgicamente eficaz de histidinato de cromo y picolinato de cromo, en la que dicha cantidad sinérgicamente eficaz de histidinato de cromo y dicho picolinato de cromo tiene un efecto mayor que el aditivo en el tratamiento de la dislipidemia.

24. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar en el tratamiento o prevención de la obesidad, que comprende una cantidad sinérgicamente eficaz de histidinato de cromo y picolinato de cromo, en donde dicha cantidad sinérgicamente eficaz de histidinato de cromo y dicho picolinato de cromo tiene un efecto mayor que el aditivo en el aumento de la masa muscular magra.

5

25. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, que además comprende un vehículo nutricionalmente aceptable.

26. Un primer complejo de cromo y un segundo complejo de cromo para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, en donde dicho picolinato de cromo es tripicolinato de cromo.

10

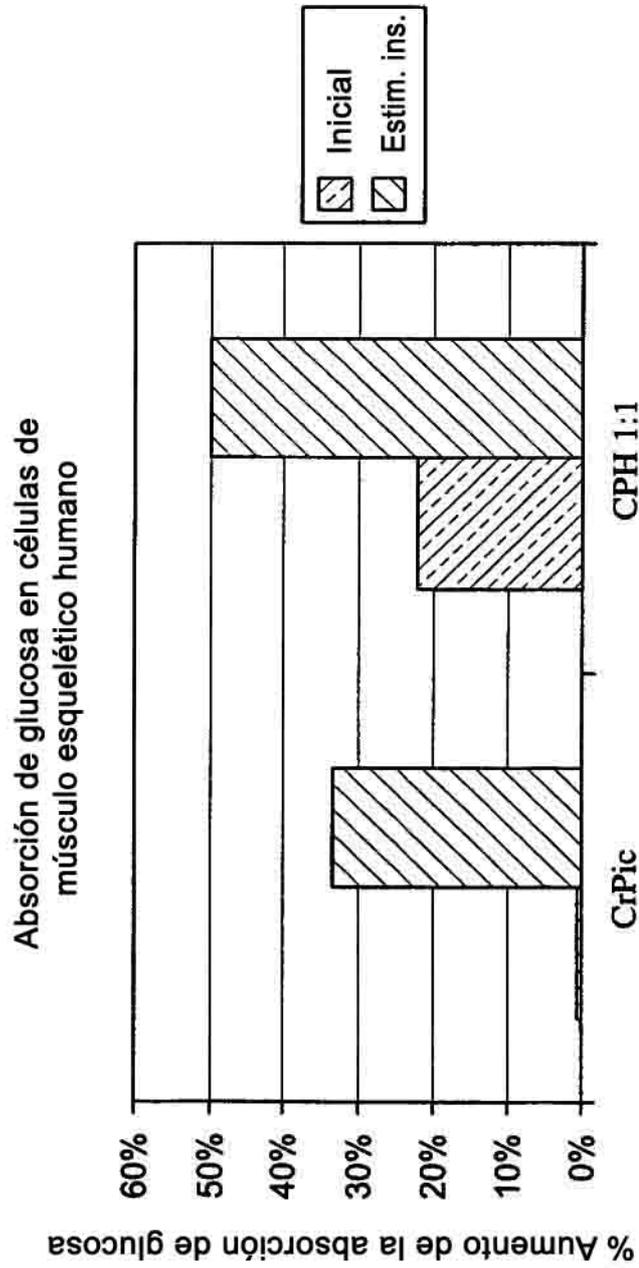


FIG. 1

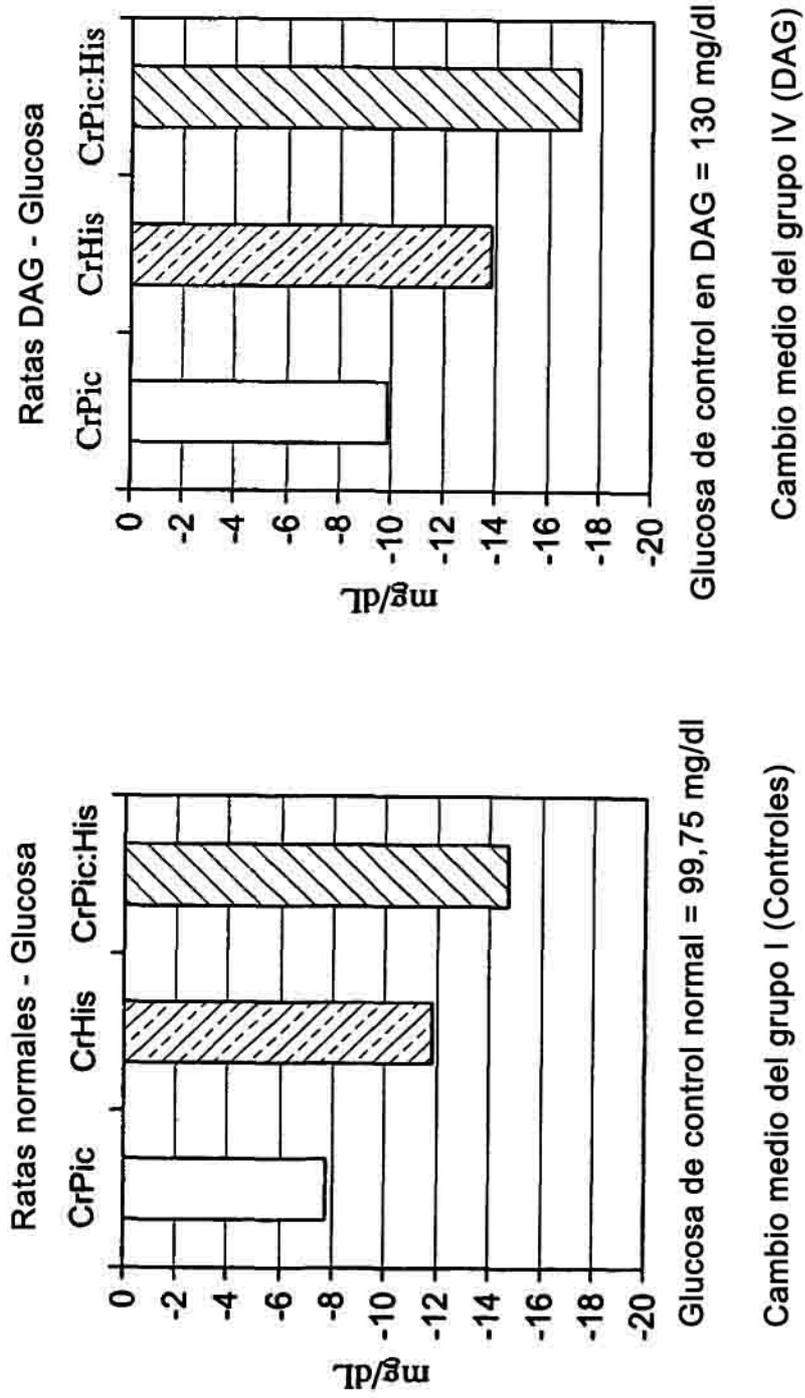


FIG. 2A

FIG. 2B

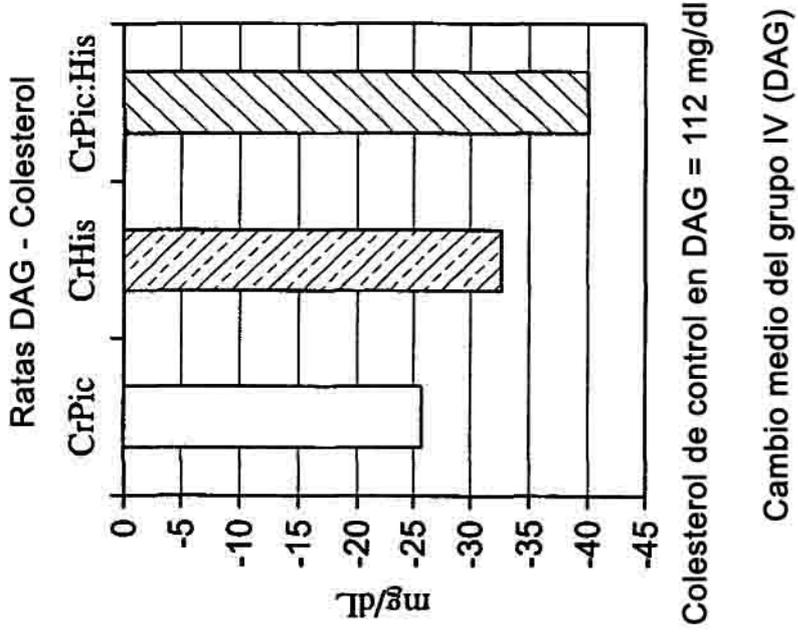


FIG. 3B

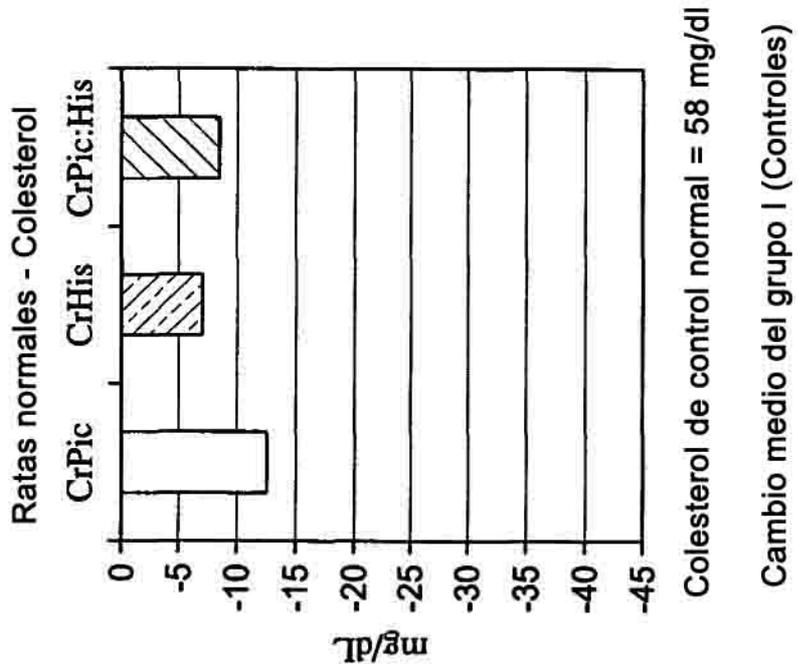


FIG. 3A

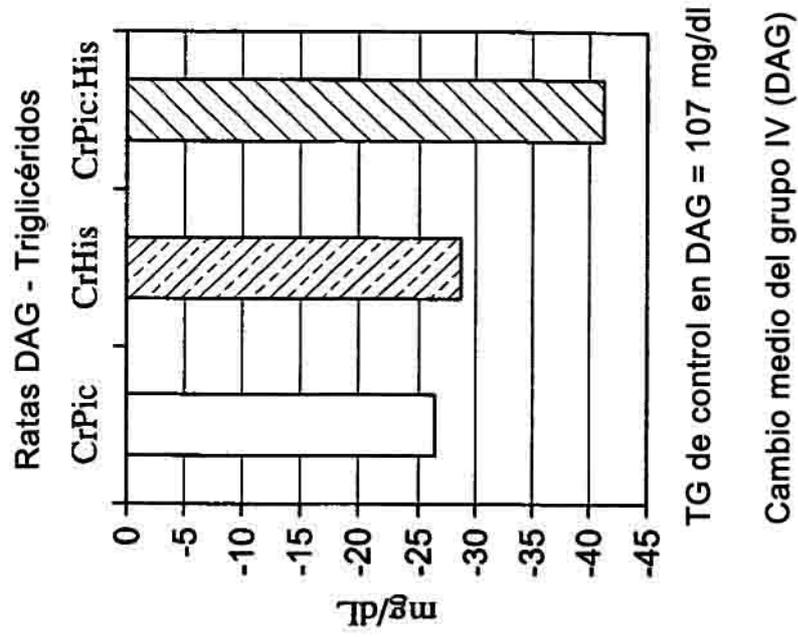


FIG. 4B

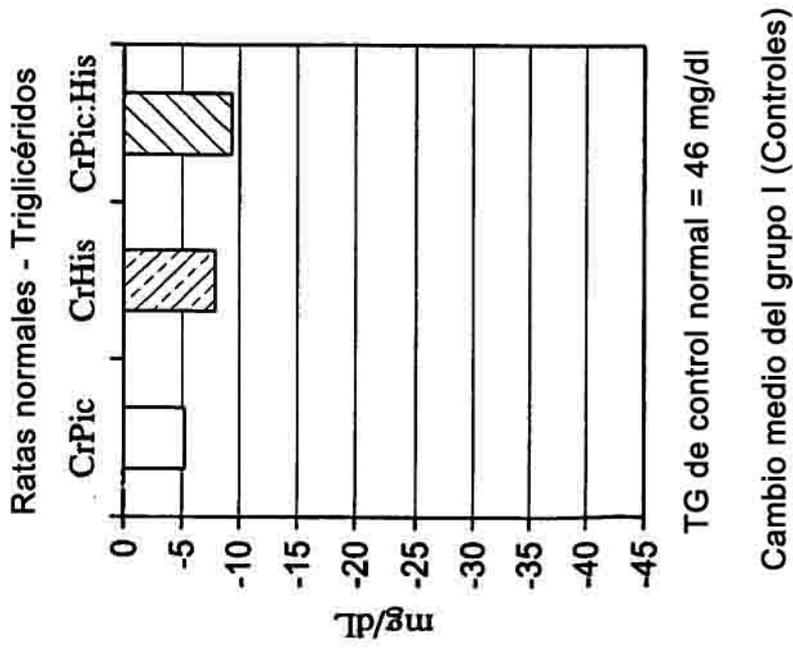


FIG. 4A

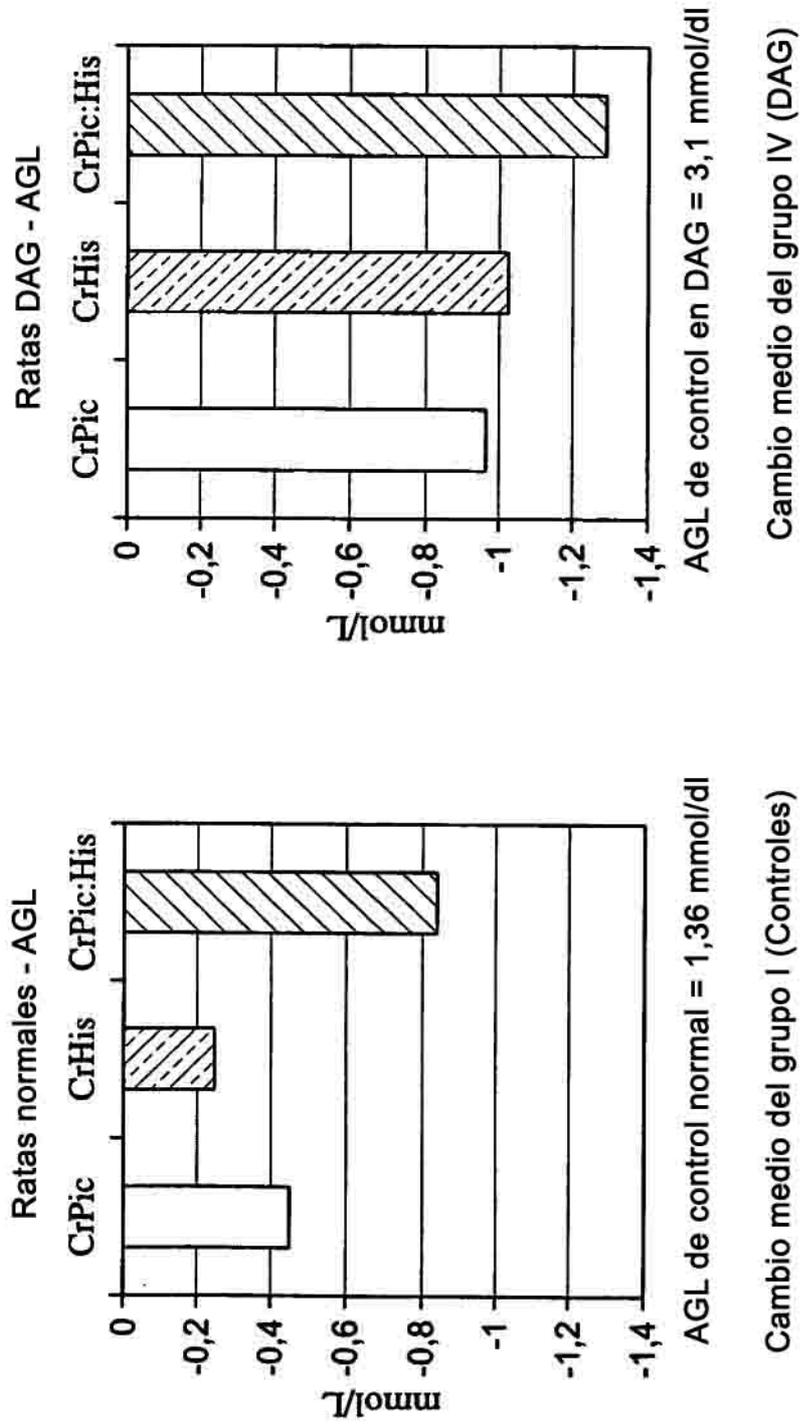


FIG. 5A

FIG. 5B