

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 829**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 36/258 (2006.01)

A61K 36/25 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2012 E 12735335 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2717872**

54 Título: **Combinación sinérgica para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2**

30 Prioridad:

08.06.2011 ES 201130956

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

17.08.2016

73 Titular/es:

PRI, S. A. (100.0%)

9 rue Basse

463 Clémency, LU

72 Inventor/es:

RADWAN, FAROUK

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 579 829 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

COMBINACIÓN SINÉRGICA PARA EL TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Campo de la técnica

5 La presente invención se refiere a una nueva combinación de ingredientes minerales, vitaminas y productos herbales eficaz para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.

Estado de la técnica anterior

10 La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más frecuentes a nivel mundial y su incidencia presenta una clara tendencia ascendente. Así por ejemplo, según publica un estudio reciente (Shaw *et al.*, *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030*, Diabetes Res. Clin. Pract., 2010, 87, 4-14), se calcula una prevalencia del 6,4% para esta enfermedad para el año 2010, con unos 285 millones de personas afectadas a nivel mundial y con una previsión de 439 millones de afectados para el año 2030.

15 El término diabetes mellitus engloba un grupo de enfermedades caracterizadas por provocar una hiperglucemia, es decir, un nivel de glucosa en la sangre mayor de lo normal. La diabetes es una patología grave ya que estos altos niveles de glucosa en sangre pueden originar daños múltiples en el organismo, tanto a nivel vasos sanguíneos, corazón, ojos, riñón, o a nivel del sistema nervioso. Es por ello que resulta indispensable disponer de medios eficaces para el tratamiento y prevención de esta enfermedad.

20 Dentro de los diversos tipos de diabetes mellitus existentes, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) supone entre el 90-95% del total de los casos diagnosticados de diabetes. El desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 está estrechamente relacionada con la dieta, el estrés y el sedentarismo, calculándose que aproximadamente el 75% del riesgo de desarrollar DM2 se debe a la obesidad. Es por ello que la creciente prevalencia de la obesidad está acompañada en paralelo de un incremento de la prevalencia de la DM2, y son muy habituales los pacientes que deben controlar tanto su peso como su nivel de glucemia.

25 Existen diversas alternativas farmacológicas para el control de la diabetes, por ejemplo la metformina que pertenece al grupo de las biguanidinas; sulfonilureas tales como la gliburida y la glipizida; meglitinidas como la repaglinida y la nateglinida; tiazolidinedionas como la pioglitazona y rosiglitazona, o inhibidores de la α -glucosidasa tales como la acarbosa y el miglitol.

30 La mayor parte de estos tratamientos están acompañados de importantes efectos secundarios, con el agravante de que, además, su efectividad disminuye al cabo de unos pocos años de uso. Es por ello que también se han explorado tratamientos alternativos no farmacológicos, en forma de complementos vitamínicos o minerales y terapias herbales, que pueden ser efectivos en el control de la diabetes sin el riesgo de los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos.

35 Entre las terapias alternativas descritas en el estado de la técnica para el control de la diabetes mellitus están, por ejemplo, algunos elementos como cromo, magnesio, potasio, selenio, vanadio o zinc, vitaminas como niacina, biotina, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, tiamina, y diversos nutrientes como el ácido α -lipoico, L-carnitina, N-acetilcisteína, o ácidos grasos omega 3. Entre todos ellos, el cromo es uno de los productos más utilizados, de manera que en el estado de la técnica se describen diversos estudios clínicos en los que se administra cromo trivalente (Cr III) para controlar el

40

nivel glucémico en pacientes con DM2, empleándose unas dosis que habitualmente oscilan entre 150 µg y 1000 µg diarios, casi siempre con notables efectos positivos, si bien en alguno de los estudios no se observó eficacia, como por ejemplo, en el descrito en el artículo Kleefstra *et al.*, *Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, Diabetes Care, 2007, 30(5), 1092-1096.

Dentro del ámbito de las terapias no farmacológicas para el tratamiento de la diabetes, en el estado de la técnica también se describe el uso de productos herbales o vegetales tales como aloe, fenogreco, canela, ginseng, moras, extractos de ajo y cebolla, o cacao entre otros muchos.

Así, por ejemplo, en el artículo Vuksan *et al.*, *Konjac-Mannan and American Ginseng: Emerging Alternative Therapies for Type 2 Diabetes Mellitus*, J. Am. Coll. Nutr., 2001, 20(5), 370S-380S, se describe como la administración de 1 g de extracto estandarizado de ginseng americano antes de las comidas, tres veces al día y durante 8 semanas, condujo a la reducción del nivel de glucosa en sangre en ayunas.

También se han ensayado algunos tratamientos que combinan dos complementos distintos, como por ejemplo, en el artículo Singer *et al.*, *The Effect of Chromium Picolinate and Biotin Supplementation on Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Placebo-Controlled, Double-Blinded, Randomized Trial*, Diabetes Technol. & Therap., 2006, 8(6), 636-643, donde se describe el tratamiento combinado con 600 µg/día de cromo, en forma de picolinato de cromo, y 2 mg/día de biotina en pacientes con DM2 que tomaban fármacos antihiper glucémicos por vía oral, consiguiéndose una mejora el control de la glucosa.

Así mismo, en el artículo Urberg *et al.*, *Evidence for synergism between chromium and nicotinic acid in the control of glucose tolerance in elderly humans*, Metabolism, 1987, 36, 896-899, se describe como un tratamiento combinado con 200 µg diarios de cromo y 100 mg diarios de ácido nicotínico durante 28 días resultó eficaz para controlar los niveles de glucosa en sangre.

En la solicitud de patente internacional WO-A-99/07387 se describe el uso diario de entre 50 µg y 1000 µg de cromo trivalente y entre 25 µg y 200 mg de biotina para el tratamiento de DM2. El cromo se encuentra en forma de picolinato.

En la solicitud de patente internacional WO-A-02/09693 se describe una composición para el control de los niveles de glucosa en plasma, la hiperglucemia y la diabetes que comprende ácido linoleico conjugado, cromo y/o ginseng.

En la solicitud de patente internacional WO-A-02/11564 se describe un complemento nutricional para mejorar el control de los niveles de glucosa y lípidos en plasma. Dicho complemento comprende una fuente de hidratos de carbono con bajo índice glucémico como fructosa o copos de avena, una fuente de grasa, una fuente de esterol o estanol, una fuente de cromo, una fuente de ácido salicílico, y una fuente de ginseng.

En la solicitud de patente china CN-A-1385172 se describe una composición encapsulada que comprende ginseng, cromo orgánico trivalente unido a niacina, también denominado polinicotinato de cromo, y raíz de una planta del género *astragalus*.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2006/110491 se describe una composición que comprende picolinato de cromo, ácido α-lipoico y una sal magnésica y que se emplea para la prevención y el

tratamiento de la diabetes. Adicionalmente, la composición puede incluir también uno o más componentes seleccionados del grupo formado por ácido hidroxícitrico, extracto de canela y ginseng americano.

5 En la solicitud de patente internacional WO-A-2007/098240 se describe una composición que comprende picolinato de cromo, mannano de konjac, vitamina C y ácido α -lipoico y que se emplea para la reducción de los niveles de glucosa en plasma.

En la solicitud de patente china CN-A-10169537 se describe una composición para el tratamiento de la diabetes que contiene cantidades específicas de extracto de ginseng, própolis, raíz de la planta *Pueraria lobata (Willd.) Ohwi*, quitosano y picolinato de cromo.

10 En la solicitud de patente china CN-A-101390902 se describe una composición que comprende extracto de ginseng americano, biotina y cromo para el cuidado prenatal y la prevención de defectos de nacimiento y la mejora de la memoria.

La patente US2008/0102137-A1 se refiere a una composición y a un método para el tratamiento y la prevención de enfermedades y/o complicaciones asociadas con la desestabilización crónica del metabolismo de la glucosa.

15 Subsiste, pues, la necesidad de poder disponer de una composición alternativa que sea efectiva para el control de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, especialmente cuando se encuentra asociada con obesidad.

Objeto de la invención

20 El objeto de la invención es una combinación de ingredientes activos.

También forma parte del objeto de la invención una composición dietética que contiene dicha combinación.

También forma parte del objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende dicha combinación.

25 También forma parte del objeto de la invención un sobre monodosis que comprende dicha composición dietética.

Forma parte también del objeto de la invención la utilización de dicha combinación para preparar una composición dietética.

30 También forma parte del objeto de la invención la utilización de la combinación para preparar un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus 2.

También forma parte del objeto de la invención la utilización de la composición dietética para promover la reducción de peso.

Forma parte también del objeto de la invención la utilización de la composición dietética para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus 2.

35

Descripción detallada de la invención

Los autores de esta invención han desarrollado una combinación de ingredientes activos que presenta un efecto sinérgico en la reducción de la hiperglucemia, y que resulta apropiada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En particular, dicha combinación se puede utilizar para la preparación de una composición dietética que es apropiada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y para promover la reducción de peso en pacientes que presentan además obesidad.

El objeto de la presente invención es una combinación de ingredientes activos que comprende:

- a) un compuesto de cromo trivalente,
- b) biotina, y
- c) raíz de ginseng americano

10

Compuestos de cromo trivalente

El cromo (Cr) es un elemento químico que, en su forma trivalente, Cr (III), constituye un nutriente esencial para la dieta humana y que participa en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos. En el contexto de esta invención los compuestos de cromo trivalente se refieren a cualquier sal orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable de Cr (III). Dichas sales están disponibles comercialmente, o bien pueden prepararse según procedimientos que son conocidos por el experto en la materia. El término “sal de cromo (III)” se refiere tanto a su forma anhidra como a cualquier forma hidratada.

15

Preferiblemente, los compuestos de cromo trivalente se seleccionan entre el grupo formado por cloruro de cromo (III), cloruro de cromo (III) hexahidrato, picolinato de cromo (III), nicotinato de cromo (III), acetato de cromo (III), aspartato de cromo (III), o combinaciones de los mismos. Más preferiblemente el compuesto de cromo trivalente es el cloruro de cromo (III) (CrCl_3), el cloruro de cromo (III) hexahidratado, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, o sus mezclas. Ambos se encuentran disponibles comercialmente a partir de suministradores, tales como Sigma-Aldrich, por ejemplo. En el contexto de la invención se emplea la expresión “cromo trivalente equivalente”, que se refiere al contenido de cromo trivalente contenido en un compuesto de cromo trivalente. Así por ejemplo, 158,5 g de cloruro de cromo (III) contienen 52 g de cromo trivalente equivalente, y 266,5 g de cloruro de cromo trivalente hexahidratado contienen 52 g de cromo trivalente equivalente.

20

25

Biotina

La biotina, es el nombre común con el que se denomina al ácido hexahidro-2-oxo-1H-tieno-[3,4-d]imidazol-4-pentanóico, que también es conocido como vitamina B8 o vitamina H. Se trata de una vitamina del grupo B y es un cofactor esencial relacionado con el metabolismo.

30

La biotina puede sintetizarse, por ejemplo, a partir del ácido fumárico como se describe en la patente estadounidense US-A-2489235. Así mismo, también está disponible comercialmente a partir de diferentes suministradores como, por ejemplo, Sigma-Aldrich.

35

Ginseng americano

El ginseng americano (*Panax quinquefolium*) es una planta perenne de la familia de las Araliaceas, originaria del Este de Norteamérica, cuya raíz se ha utilizado durante milenios en la medicina tradicional, con un efecto revitalizante.

En esta invención el término ginseng se refiere a ginseng americano.

- 5 El ginseng americano que se emplea en la combinación de la invención puede ser cultivado o salvaje, preferiblemente se emplea ginseng americano procedente de cultivo.

Se utiliza la raíz de ginseng americano en forma de polvo. Dicha raíz se ha molido por procedimientos conocidos por el experto en la materia y se encuentra disponible en el mercado, por ejemplo, a través de la empresa Kaiser Farms (Wisconsin, EE.UU.).

- 10 Los autores de la invención han desarrollado una combinación que comprende compuestos de cromo trivalente, biotina y ginseng que, sorprendentemente, presenta un efecto sinérgico en la reducción de los niveles de glucemia, en particular del nivel de hemoglobina glicosilada, en pacientes con DM2.

- En una realización preferida de la invención, la combinación comprende un compuesto de cromo trivalente, biotina y ginseng americano en una proporción tal que equivale a una relación en peso entre el cromo trivalente equivalente:biotina:ginseng de aproximadamente 1:100:200000.
- 15

El término "aproximadamente" aplicado a esta relación indica que se incluye un margen de variación del 20% por encima o por debajo de cada valor de dicha relación, preferiblemente una variación del 10%, y más preferiblemente del 5%.

- Esto significa que en la relación anterior el peso de cromo trivalente equivalente se encuentra comprendido entre 0,8 y 1,2, preferiblemente entre 0,9 y 1,1, y aún más preferiblemente entre 0,95 y 1,05. El peso de biotina se encuentra comprendido entre 80 y 120, preferiblemente entre 90 y 110, y aún más preferiblemente entre 95 y 105. El peso de ginseng se encuentra comprendido entre 160000 y 240000, preferiblemente entre 180000 y 220000, y más preferiblemente entre 190000 y 210000.
- 20

- Otra forma de expresar la proporción entre los tres componentes es que aproximadamente por una parte de cromo trivalente hay 100 partes de biotina y 200000 partes de ginseng, preferiblemente por cada entre 0,8 y 1,2 partes de cromo trivalente, preferiblemente entre 0,9 y 1,1, y aún más preferiblemente entre 0,95 y 1,05, hay entre 80 y 120 partes de biotina, preferiblemente entre 90 y 110, y aún más preferiblemente entre 95 y 105, y entre 160000 y 240000 partes de ginseng americano, preferiblemente entre 180000 y 220000, y más preferiblemente entre 190000 y 210000.
- 25

- En otra realización de la invención, la combinación consiste esencialmente en un compuesto de cromo trivalente, biotina y ginseng americano, preferiblemente en una proporción tal que equivale a una relación en peso entre el cromo trivalente equivalente, biotina y ginseng de aproximadamente 1:100:200000, en donde el término "aproximadamente" tiene el mismo significado anterior.
- 30

35 Composición dietética

También forma parte del objeto de la invención una composición dietética que comprende la combinación de la invención y al menos un ingrediente alimenticio adicional.

En el contexto de la invención se entiende por composición dietética, que también puede denominarse nutricional o alimenticia, una composición que se consume por vía oral y que contiene al menos un

ingrediente alimenticio acompañado de complementos dietéticos como son, por ejemplo, las vitaminas, minerales o productos botánicos, como los que están incluidos en la combinación de la invención: un compuesto de cromo trivalente, biotina, y ginseng americano.

5 Preferiblemente, el tipo de composición dietética a la que puede incorporarse la combinación de la invención es aquella que sirve para el control y mantenimiento del peso de las personas, más preferiblemente la composición dietética está destinada a la pérdida de peso en personas que tienen sobrepeso. De este modo, el efecto terapéutico hipoglucémico de la combinación de la invención se suma ventajosamente con el efecto anti-obesidad de la composición dietética.

10 En el marco de la presente invención los términos obesidad y sobrepeso se utilizan indistintamente, y ambos se refieren a un peso corporal por encima del considerado ideal.

El sobrepeso y la obesidad suelen cuantificarse de acuerdo al llamado “índice de masa corporal” o IMC, que es la relación entre el peso y la estatura del sujeto. Habitualmente, se considera normal un IMC comprendido entre 18,5 y 25; entre 25-30 se habla de sobrepeso, y cuando el IMC es superior a 30 se considera obesidad.

15 Así pues, cualquier composición dietética apropiada para el mantenimiento y el control del peso corporal es apta para incorporar la combinación objeto de la invención.

En una realización preferida la combinación de cromo trivalente, biotina y ginseng americano se incorpora en composiciones dietéticas apropiadas para el control y mantenimiento del peso corporal basadas en la administración de proteínas de alto valor biológico y la reducción de hidratos de carbono y lípidos como, 20 por ejemplo, las composiciones descritas en la página web <http://www.pronokal.com>, que forman parte de una dieta que implica la ingestión de una cantidad normal de proteínas, y una cantidad reducida de lípidos y de carbohidratos, que se encuentra descrita en dicha página web.

Una dieta que implica la ingestión de una cantidad normal de proteínas se denomina normoproteica. En general se considera que una dieta normoproteica incluye la ingestión de entre 0,8 y 1,5 g diarios de 25 proteínas por kg de peso corporal, preferiblemente entre 0,8 y 1,2 g diarios.

La composición dietética de la invención puede presentarse en forma de sobres monodosis que se transforman en un alimento para ser ingerido mediante la dispersión del contenido del mismo en agua y eventual calentamiento de dicha dispersión, o en forma de preparados listos para ser consumidos como, por ejemplo, barritas, bebidas, yogur, galletas, o pan.

30 Una composición dietética preferida según la presente invención comprende la combinación de un compuesto de cromo (III), biotina y ginseng americano, y proteína.

La proteína a incorporar en la composición de la invención puede ser cualquier proteína apropiada utilizada en composiciones nutricionales e incluye las proteínas de origen animal, como, por ejemplo, proteína de leche, proteína de carne o proteína de huevo, o las de origen vegetal como, por ejemplo, la 35 proteína de soja, proteína de guisante, proteína de trigo, proteína de arroz, entre otras, y mezclas de las mismas.

Preferiblemente se emplean mezclas de proteínas o mezclas de proteínas y aminoácidos para obtener una proteína de alto nivel biológico. Se entiende por “proteína de alto nivel biológico” aquella que tiene la capacidad de aportar substancialmente todos los aminoácidos necesarios para los seres humanos. Una

proteína de alto nivel biológico es, por ejemplo, la proteína del huevo, que prácticamente es asimilada al 100% por el cuerpo humano.

Entre los aminoácidos adecuados para ser incorporados a las composiciones dietéticas de la invención están, por ejemplo, la L-valina, L-treonina, DL-metionina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina, L-triptófano y L-fenilalanina o sus mezclas.

Preferiblemente el contenido de proteínas está comprendido entre el 30% y el 80% en peso sobre el peso total de la composición seca, preferiblemente entre el 40% y el 70%, y más preferiblemente entre el 45% y el 55% en peso.

En una realización preferida la composición dietética comprende además fibras dietéticas.

La fibra dietética puede ser de cualquier origen adecuado, incluyendo tanto fibras solubles como insolubles, como por ejemplo, pectina, polidextrosa, salvado de trigo, salvado de avena, entre otras, y mezclas de las mismas.

Preferiblemente el contenido de fibra dietética está comprendido entre el 0,5% y el 25% en peso del total de la composición, preferiblemente entre el 2% y el 15% en peso, y más preferiblemente entre el 4% y el 10% en peso.

Adicionalmente, la composición de la invención puede contener otros extractos vegetales, nutrientes, como aminoácidos, vitaminas y minerales, así como otros aditivos habituales dentro de la industria alimentaria, tales como espesantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, antiaglomerantes, emulsionantes y estabilizantes, que son bien conocidos por el experto en la materia.

Los aromatizantes adecuados para ser utilizados en la presente invención incluyen aromatizantes de frutas tales como plátano, naranja, melocotón, piña tropical o frambuesa; vainilla, canela, cacao, chocolate, café, entre otros.

Algunos de los edulcorantes adecuados para ser utilizados en las composiciones dietéticas de la presente invención son, por ejemplo, sucralosa, acesulfamo K, alitamo, aspartamo, ciclamato, lactitol, neohesperidina DC, maltitol, sacarina, steviosida, taumatina, entre otros, o sus combinaciones.

Entre las sustancias antiaglomerantes adecuadas para ser utilizadas en los suplementos alimenticios de la invención están, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de amonio, carbonato de magnesio, óxido de silicio, entre otros, y sus mezclas.

Como sustancias estabilizantes pueden utilizarse, por ejemplo, fosfato de potasio, citrato de sodio, entre otros.

Entre los aditivos colorantes adecuados para las composiciones alimenticias de la invención están, por ejemplo, curcumina, lactoflavina, fosfato de lactoflavina, rojo cochinilla, rojo de remolacha, carotenos, o paprika.

Entre los espesantes apropiados para ser utilizados en las composiciones dietéticas de esta invención se encuentran, por ejemplo, la goma arábiga, goma tragacanto, goma de garrofin, goma guar, goma xantana, pectinas, almidones, agar, ácido algínico, alginato, carragenatos, y sus mezclas.

Entre las sustancias emulsionantes aptas para la presente invención está, por ejemplo, la lecitina de soja.

Forma parte del objeto de la invención un sobre monodosis que comprende la composición dietética de la invención en forma pulverulenta.

En el contexto de la invención, se entiende por forma pulverulenta aquella composición que está substancialmente en forma multiparticulada, es decir, en forma de polvo o granulado.

El contenido de dicho sobre monodosis se utiliza para preparar un alimento, generalmente por dispersión de la composición dietética en agua a temperatura ambiente y, eventualmente, calentando dicha dispersión.

En una realización preferida, las composiciones dietéticas que forman parte de la invención se presentan en forma de sobres monodosis que contienen entre 10 y 35 g de composición, es decir, contienen entre 3 g y 28 g de proteína; preferiblemente los sobres contienen entre 20 g y 30 g de composición, que corresponde a entre 6 g y 24 g de proteína; y más preferiblemente entre 21 g y 26 g de composición, que corresponde a entre 6,3 g y 20,8 g de proteína por sobre monodosis.

En una realización más preferida los sobres monodosis contienen entre 21g y 26 g de composición dietética, que corresponden a entre 10 g y 15 g de proteína.

Cada sobre monodosis contiene además la combinación de la invención, de modo que cada uno de ellos incluye entre 0,5 µg y 12 µg de cromo trivalente, más preferiblemente entre 1 µg y 10 µg, y más preferiblemente entre 2 µg y 5 µg; entre 0,1 mg y 2 mg de biotina, más preferiblemente entre 0,2 mg y 1 mg y más preferiblemente entre 0,3 mg y 0,5 mg; y entre 0,2 g y 2 g de ginseng americano, más preferiblemente entre 0,5 g y 1,5 g, y aún más preferiblemente entre 0,7 g y 0,9 g.

Resulta especialmente preferido un sobre monodosis que comprende 21 g de composición dietética, incluyendo entre 10 g y 15 g de proteína, y la combinación sinérgica de la invención incluyendo 20 µg de cloruro de cromo trivalente hexahidrato, equivalente a 3,9 µg de cromo trivalente, 0,4 mg de biotina y 800 mg de ginseng americano.

También resulta preferido un sobre monodosis que comprende 26 g de composición dietética, incluyendo entre 10 g y 15 g de proteína, y la combinación sinérgica de la invención incluyendo 20 µg de cloruro de cromo trivalente hexahidrato, equivalente a 3,9 µg de cromo trivalente, 0,4 mg de biotina y 800 mg de ginseng americano.

Habitualmente los sobres monodosis de la composición dietética de la invención se administran a razón de entre 1 y 6 cada día, preferiblemente se administran entre 2 y 5 sobres cada día.

Generalmente la ingestión de dicha composición va acompañada de la ingestión de verduras como por ejemplo acelgas, apio, berros, borrajas, brócoli, calabacín, champiñones, coliflor, endivias, espinacas, lechuga, pepino, o pimientos verdes; complementos minerales como cloruro sódico, bicarbonato de potasio, óxido de magnesio, y carbonato de calcio para conseguir un aporte equilibrado de sodio, potasio, magnesio y calcio; y vitaminas.

Los sobres monodosis pueden estar formados por una capa externa de papel, una capa intermedia de aluminio, y una capa interna de polietileno o polietilenos modificados. Dichos sobres se pueden preparar mediante procedimientos que se encuentran a disposición del experto en la materia.

La composición dietética de la invención también puede presentarse en forma de preparados listos para ser consumidos, por ejemplo, barritas con un peso comprendido habitualmente entre 30 g y 50 g, bebidas con un volumen generalmente comprendido entre 200 ml y 300 ml, yogur con un peso comprendido entre 100 g y 150 g, o pan con un peso comprendido entre 25 g y 50 g por ración. El contenido de proteína en dichos preparados listos para ser consumidos está comprendido entre 10 g y 15 g.

Forma parte también del objeto de la invención la utilización de la combinación de un compuesto de cromo trivalente, biotina y ginseng americano para preparar una composición dietética.

5 Las composiciones dietéticas de la invención en forma pulverulenta se pueden preparar siguiendo procedimientos convencionales en la industria alimentaria, según son conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo mediante el tamizado y mezclado de los componentes sólidos hasta obtener una mezcla homogénea. En el caso de incorporar componentes líquidos, éstos se dosifican sobre el resto de componentes sólidos de modo que al final se obtenga una mezcla sólida. Los preparados listos para ser consumidos como las barritas, las bebidas, el yogur o el pan se preparan empleando procedimientos conocidos por el experto en la materia.

10

Composición farmacéutica

También forma parte del objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende la combinación de un compuesto de cromo trivalente, biotina y ginseng americano y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

15 Dicha composición farmacéutica sirve para la reducción de la hiperglucemia, y resulta apropiada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

20 La administración combinada de dicha composición farmacéutica con una composición dietética apropiada para el control y mantenimiento del peso corporal basada en la administración de proteínas de alto valor biológico y la reducción de hidratos de carbono y lípidos como las descritas anteriormente sirve para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y promover la reducción de peso en pacientes que presentan además obesidad.

La composición farmacéutica puede estar en forma de polvo o granulado para suspensión oral, comprimido, cápsula de gelatina dura, o jarabe. Preferiblemente la composición farmacéutica está en forma de polvo o granulado para suspensión oral.

25 En una realización preferida, la composición farmacéutica que forma parte de la invención se presenta en forma de sobres monodosis.

30 La composición farmacéutica puede prepararse empleando métodos bien conocidos por el experto en la materia como los que figuran en manuales de tecnología farmacéutica, como el libro Remington The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2000 [ISBN: 0-683-306472].

35 Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la composición farmacéutica se encuentran agentes antiapelmazantes como sílice coloidal anhidra, fosfato cálcico tribásico, trisilicato de magnesio, talco; agentes diluyentes como lactosa, fosfato cálcico, sulfato cálcico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina o en polvo, acetato de celulosa, dextratos, dextrinas, dextrosa, fructosa, gliceril palmitoestearato, caolín, lactitol, carbonato magnésico, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, polimetacrilatos, almidón pregelatinizado, cloruro de sodio, almidón, sucrosa, sacarosa; agentes lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, gliceril palmitoestearato, óxido de magnesio, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco, behenato de glicerina; agentes suspensores como goma xantana, goma guar, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, hidroxietilcelulosa,

40

hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil alginato, celulosa microcristalina o en polvo, sílice coloidal anhidra, dextrinas, gelatinas, caolín, silicato aluminico magnésico, maltitol, povidona, ésteres sorbitanos, tragacanto; agentes aglutinantes como trisilicato de magnesio, celulosa, almidón, talco, polivinipirrolidona, fosfato de calcio tribásico; agentes dispersantes como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, poloxámeros o ésteres de sorbitán; agentes edulcorantes como aspartamo, manitol, sorbitol, sacarina de sodio, ciclamato de sodio, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, inulina, isomaltosa, lactitol, maltosa, maltol, manitol, sucralosa, trehalosa, xilitol, taumatina; agentes aromatizantes y saborizantes, y/o mezclas de los mismos.

Las características físico-químicas de los excipientes, así como el nombre de los productos comerciales bajo los que se comercializan se pueden encontrar en el libro R.C. Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9].

La composición farmacéutica comprende como ingredientes activos entre 0,5 µg y 12 µg de cromo trivalente, más preferiblemente entre 1 µg y 10 µg, y más preferiblemente entre 2 µg y 5 µg; entre 0,1 mg y 2 mg de biotina, más preferiblemente entre 0,2 mg y 1 mg y más preferiblemente entre 0,3 mg y 0,5 mg; y entre 0,2 g y 2 g de ginseng americano, más preferiblemente entre 0,5 g y 1,5 g, y aún más preferiblemente entre 0,7 g y 0,9 g.

En una realización preferida la composición farmacéutica contiene como ingredientes activos 20 µg de cloruro de cromo trivalente hexahidrato, equivalente a 3,9 µg de cromo trivalente, 0,4 mg de biotina, y 800 mg de ginseng americano.

20

Ensayo de eficacia

Los métodos más frecuentes utilizados hasta ahora en el diagnóstico y seguimiento de la diabetes son, por un lado, la medición de la glucosa plasmática en ayunas, conocida como FPG (del inglés *Fasting Plasma Glucose*), o la prueba de la tolerancia oral a la glucosa, conocida por las siglas OGTT (del inglés *Oral Glucose Tolerance Test*). Sin embargo, existen otros indicadores indirectos de la hiperglucemia, como por ejemplo, el porcentaje de hemoglobina glicosilada A1C (HbA1C), que en los últimos años está siendo considerada como un mejor indicador de la afectación de la diabetes, tal como se concluye por ejemplo en el artículo *International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes.*, Diabetes Care, 2009, 32 (7), 1327-1334. Se consideran indicativos de DM2 los valores de HbA1c superiores al 7%.

30

En la presente invención se utiliza el marcador HbA1C para evaluar la eficacia en el tratamiento de la diabetes de la combinación objeto de la presente invención.

La eficacia de la combinación de la invención en el tratamiento de la DM2 asociada con obesidad se determinó en un ensayo *in vivo* con personas diagnosticadas con DM2, no insulino dependientes, y todos ellos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30, a los que se administraron diferentes composiciones dietéticas durante un mes, tal como se indica a continuación:

35

- a) Paciente 1: Dieta con la composición del Ejemplo preparativo 1, que no incluye la combinación de la invención.
- b) Paciente 2: Dieta con la composición del Ejemplo 1, que incluye la combinación de la invención con cromo trivalente, biotina y ginseng americano.

40

- c) Paciente 3: Dieta con la composición del Ejemplo preparativo 2, que incluye una combinación de cromo trivalente y biotina.
- d) Paciente 4: Dieta con la composición del Ejemplo preparativo 3, que incluye ginseng americano.

5 En la Tabla I se presentan los resultados en función de los ingredientes activos incluidos en la composición:

TABLA I

Composición	Paciente	% reducción HbA1C
Sin ingredientes activos	1	4
Ginseng americano	4	7
Cromo trivalente + biotina	3	17
Cromo trivalente + biotina + ginseng americano	2	<u>39</u>

10 Sorprendentemente se observó un efecto sinérgico considerable en la combinación cromo trivalente, biotina y ginseng americano al reducir un 39% el porcentaje de HbA1C, frente a la reducción del 17% que se obtuvo cuando la combinación estaba formada por cromo trivalente y biotina, y frente a la reducción del 7% correspondiente a una composición que solamente incluía ginseng americano, y frente al 4% que se obtuvo al administrar una composición dietética que no contenía ninguno de los ingredientes activos de la combinación de la invención.

15 La reducción en el valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1C) conseguida en el Paciente 2 resulta superior al que resulta de un simple efecto aditivo de los efectos de cromo trivalente, biotina y ginseng americano, según los datos obtenidos para los pacientes 3 y 4, respectivamente.

20 Por ello, también forma parte del objeto de la invención la utilización de la combinación para preparar un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, es decir, forma parte del objeto de la invención la combinación de un compuesto de cromo trivalente, biotina y ginseng americano para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus 2.

En todos los casos se observó además una pérdida considerable de peso.

También forma parte del objeto de la invención la utilización de la composición dietética para promover la reducción de peso.

25 Forma parte también del objeto de la invención la utilización de la composición dietética para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, es decir, forma parte del objeto de la invención la composición dietética que comprende la combinación de un compuesto de cromo trivalente, biotina y ginseng americano para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus 2

30 Los ejemplos que siguen a continuación tienen la finalidad de ilustrar la invención, pero no deben entenderse como limitantes de la misma.

Ejemplos

Ejemplo preparativo 1: Preparación de una composición dietética

5 En una mezcladora equipada con un agitador para el mezclado de sólidos se incorporaron 73 kg de proteínas de leche, 19 kg de cacao en polvo, 5 kg de agentes espesantes (goma xantana, goma guar y alginato sódico), y 3 kg de aromas y edulcorantes (sucralosa, y acesulfamo de potasio), y se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.

Todos los ingredientes se tamizaron a través de un tamiz de 3 mm antes de incorporarlos en la mezcladora.

10 La mezcla pulverulenta así obtenida se envasó en sobres individuales, que contenían 25 g por cada sobre.

La dispersión del contenido del sobre en agua a temperatura ambiente, y posterior calentamiento de la dispersión obtenida, proporciona una bebida de chocolate caliente con un contenido elevado de proteínas.

15 De forma análoga pueden obtenerse composiciones dietéticas con diversos sabores, por ejemplo, coco, fresa, pomelo, sopa de tomate, cremas de verduras, base para tortillas, entre otras.

Ejemplo preparativo 2: Preparación de una composición dietética que incorpora una combinación de cloruro de cromo (III) y biotina.

20 Se preparó de forma análoga al Ejemplo preparativo 1, incorporando a la mezcla 1,6 g de biotina y 80 mg de cloruro de cromo trivalente hexahidrato.

La mezcla obtenida se envasó en sobres individuales, que contenían 25 g por cada sobre.

De esta forma, cada sobre contenía 0,4 mg de biotina y 20 µg de cloruro de cromo trivalente hexahidrato, equivalente a 3,9 µg de cromo trivalente.

25

Ejemplo preparativo 3: Preparación de una composición dietética que incorpora ginseng americano

Se preparó según el mismo procedimiento seguido para el Ejemplo preparativo 1, incorporando además a la mezcla 3,2 kg de ginseng americano.

30 La mezcla resultante se envasó en sobres individuales, que contenían 25,8 g por cada sobre.

De esta forma, cada sobre contenía 800 mg de ginseng americano.

Ejemplo 1: Preparación de una composición que incorpora una combinación de cloruro de cromo (III), biotina y ginseng americano

35

Se preparó según un procedimiento análogo al del Ejemplo preparativo 1, pero incorporando a la mezcla, además, 3,2 kg de ginseng americano, 1,65 g de biotina y 82 mg de cloruro de cromo trivalente hexahidrato.

La mezcla obtenida se envasó en sobres individuales, que contenían 25,8 g por cada sobre.

- 5 De esta forma, cada sobre contenía: 0,4 mg de biotina, 20 µg de cloruro de cromo trivalente hexahidrato, equivalente a 3,9 µg de cromo trivalente, y 800 mg de ginseng americano.

Ejemplo 2: Estudio de la eficacia

10 Para realizar el estudio de la eficacia de la combinación de la invención se reclutaron 4 pacientes de edades comprendidas entre 30 y 65 años, diagnosticados con diabetes mellitus de tipo 2 de menos de 10 años de evolución, no insulino dependientes, y todos ellos con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30. La duración del estudio fue de un mes, durante el cual los pacientes siguieron una dieta basada en las composiciones dietéticas del Ejemplo 1 y de los Ejemplos Preparativos 1, 2 y 3, de modo que tomaron 5 sobres diarios eventualmente complementados con verduras, minerales y vitaminas de acuerdo con la
15 siguiente pauta:

- Desayuno: 1 sobre con la composición dietética del ejemplo correspondiente complementada 1 g de cloruro sódico; 0,6 g de bicarbonato de potasio; 0,3 g de óxido de magnesio; y una cápsula con vitaminas y minerales con la siguiente composición: 800 µg de vitamina A, 60 mg de vitamina C, 5 µg de vitamina D3, 10 mg de vitamina E, 1,4 mg de vitamina B1, 1,6 mg de
20 vitamina B2, 18 mg de niacina, 2 mg de vitamina B6, 200 µg de ácido fólico, 1 µg de vitamina B12, 6 mg de ácido pantoténico, 14 mg de hierro, 50 µg de selenio, 150 µg de yodo, 15 mg de cinc, 3,5 mg de manganeso, y 150 µg de molibdeno.
- Media mañana: 1 sobre con la composición dietética del ejemplo correspondiente complementada con 0,625 g de carbonato cálcico.
- 25 – Comida: 1 sobre con la composición dietética del ejemplo correspondiente complementada con un consumo libre de verduras con bajo aporte de hidratos de carbono (por ejemplo, acelgas, apio, berros, borrajas, brócoli, calabacín, champiñones, coliflor, endivias, espinacas, lechuga, pepino, o pimientos verdes), 1 g de cloruro sódico; y 1,2 g de bicarbonato de potasio.
- Merienda: 1 sobre con la composición dietética del ejemplo correspondiente, y 0,625 mg de
30 carbonato de calcio.
- Cena: 1 sobre con la composición dietética del ejemplo correspondiente complementada con un consumo libre de verduras con bajo aporte de hidratos de carbono (por ejemplo, acelgas, apio, berros, borrajas, brócoli, calabacín, champiñones, coliflor, endivias, espinacas, lechuga, pepino, o pimientos verdes), 1 g de cloruro sódico; 1,2 g de bicarbonato de potasio, y 0,3 g de óxido de
35 magnesio.
- Tentempié: 1 sobre con la composición dietética del ejemplo correspondiente.

Los pacientes consumieron al menos 2 litros de agua al día, preferiblemente sin gas, pudiendo ser en forma de café 100% natural, infusiones no dulces, té blanco o té negro.

- 40 Además los pacientes consumieron 1 cucharada sopera al día de aceite de oliva virgen extra.

Se realizó un control de peso, IMC, grasa visceral y hemoglobina glicosilada (HbA1C) antes de iniciar el estudio (Inicio) y en el momento de su finalización (Fin). Para comparar la eficacia en el control de la hiperglucemia entre los cuatro tratamientos, se utilizó el índice % de reducción de la HbA1C que se calculó para cada paciente de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{HbA1C_{inicial} - HbA1C_{final}}{HbA1C_{inicial}} \times 100$$

5

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla II:

TABLA II

Paciente	1		3		4		2	
Composición	Ejemplo preparativo 1		Ejemplo preparativo 2		Ejemplo preparativo 3		Ejemplo 1	
	<i>Inicio</i>	<i>Fin</i>	<i>Inicio</i>	<i>Fin</i>	<i>Inicio</i>	<i>Fin</i>	<i>Inicio</i>	<i>Fin</i>
peso (kg)	79,5	71,5	98,3	90,2	83,1	74,3	124,1	109,7
IMC	30,3	27,2	31,4	28,8	32,1	28,7	37,1	32,8
grasa visceral (kg)	13	10	16	13	12	9	17	14
HbA1C (%)	7,3	7,0	7,2	6,0	7,2	6,7	10,7	6,5
% reducción HbA1C	4		17		7		39	

10 Los pacientes han estado sometidos a las siguientes dietas:

- a) Paciente 1: Dieta con la composición del Ejemplo preparativo 1, que no incluye la combinación de la invención.
- b) Paciente 2: Dieta con la composición del Ejemplo 1, que incluye la combinación de la invención.
- c) Paciente 3: Dieta con la composición del Ejemplo preparativo 2, que incluye una combinación de cromo trivalente y biotina.
- d) Paciente 4: Dieta con la composición del Ejemplo preparativo 3, que incluye ginseng americano.

15

En la Tabla III se presentan los resultados en función de los ingredientes activos incluidos en la composición:

20

TABLA III

Composición	% reducción HbA1C	Disminución de peso (kg)
Sin ingredientes activos	4	8,0
Ginseng americano	7	8,8

ES 2 579 829 T3

Cromo trivalente + biotina	17	8,1
Cromo trivalente + biotina + ginseng americano	<u>39</u>	14,4

5 Se observó un efecto sinérgico considerable en la combinación cromo trivalente, biotina y ginseng americano (Paciente 2, tratado con el complemento del Ejemplo 1), según muestra el dato del 39% de reducción de HbA1C frente al valor del 17% en el Paciente 3, que tomó la combinación de cromo trivalente y biotina, y frente a la reducción del 7% en el Paciente 4, que tomó el complemento dietético potenciado sólo con ginseng. La reducción en el valor de la hemoglobina glicosilada conseguida en el Paciente 2 resulta superior al que se obtendría de tratarse de un simple efecto aditivo de los efectos de cromo, biotina y ginseng americano, según los datos obtenidos para los pacientes 3 y 4, respectivamente.

10 También se observó una disminución de peso en todos los pacientes, debido al empleo de la composición dietética de la invención diseñada para conseguir una reducción del peso. La disminución absoluta de peso es superior en el caso del paciente 2, ya que el peso inicial era considerablemente superior al de los otros pacientes.

REIVINDICACIONES

- 1.- Combinación de ingredientes activos, caracterizado porque comprende:
- a) un compuesto de cromo trivalente,
 - b) biotina, y
 - c) raíz de ginseng americano
- 2.- Combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque la proporción expresada en peso entre cromo trivalente equivalente, biotina y ginseng americano es aproximadamente de 1:100:200000.
- 3.- Combinación según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el compuesto de cromo trivalente se selecciona entre el grupo formado por: cloruro de cromo (III), cloruro de cromo (III) hexahidrato, picolinato de cromo (III), nicotinato de cromo (III), acetato de cromo (III), aspartato de cromo (III), o combinaciones de los mismos
- 4.- Composición dietética que comprende la combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y al menos un ingrediente alimenticio adicional.
- 5.- Composición dietética según la reivindicación 4, caracterizada porque comprende proteína.
- 6.- Composición dietética según la reivindicación 5, caracterizada porque la proteína se seleccionan entre el grupo formado por proteína de leche, proteína de carne, proteína de huevo, proteína de soja, proteína de guisante, proteína de trigo, proteína de arroz, y mezclas de las mismas.
- 7.- Composición dietética según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada porque comprende fibra dietética.
- 8.- Sobre monodosis caracterizado porque comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 en forma pulverulenta.
- 9.- Sobre monodosis según la reivindicación 8, caracterizado porque contiene entre 10 g y 35 g de composición de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7.
- 10.- Sobre monodosis según la reivindicación 8 ó 9, caracterizado porque comprende entre 3 g y 28 g de proteína.
- 11.- Sobre monodosis según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque comprende 26 g de composición dietética según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, y que comprende 20 µg de cloruro de cromo trivalente hexahidrato, 0,4 mg de biotina y 800 mg de raíz de ginseng americano.
- 12.- Composición farmacéutica caracterizada porque comprende la combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.

13.- Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

5 14.- Composición dietética según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus 2.

15.- Composición dietética según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 para para su uso para promover la reducción de peso.

10