

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 409**

51 Int. Cl.:

A23L 33/105 (2006.01)

A23L 33/17 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 36/54 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2005 PCT/US2005/012171**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2005 WO05099455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2005 E 05732146 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 1755401**

54 Título: **Complementos alimenticios que contienen extractos de canela y procedimientos de utilización de los mismos para aumentar el transporte de creatina**

30 Prioridad:
12.04.2004 US 823429

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2017

73 Titular/es:
**IN INGREDIENTS, INC. (100.0%)
1028 Nashville Hwy
Columbia, TN 38401, US**

72 Inventor/es:
**MILLER, PETER y
ROMERO, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 614 409 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

Complementos alimenticios que contienen extractos de canela y procedimientos de utilización de los mismos para aumentar el transporte de creatina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de complementos alimenticios que comprenden canela, o extractos de la misma, para aumentar el transporte de nutrientes tanto en seres humanos como en animales.

Antecedentes

La diabetes de tipo II se está convirtiendo rápidamente en una epidemia en los Estados Unidos. El aumento de la incidencia de diabetes de tipo II se ha atribuido a dietas caracterizadas por una ingesta elevada de grasas y la ingestión repetida de alimentos y azúcares refinados, junto con una ingesta reducida de fibra y verduras. La dieta, junto con el proceso de envejecimiento natural, provoca un deterioro de la forma en la que el organismo metaboliza la glucosa sanguínea. Cuando el organismo no puede metabolizar adecuadamente la glucosa sanguínea, se produce normalmente la tendencia a almacenar glucosa como grasa. Esta es un motivo de por qué los niveles de grasa en el organismo aumentan con la edad. Es conocido que la diabetes está asociada con una diversidad de otras enfermedades que incluyen cardiopatía, hipertensión y obesidad. Existe una relación conocida entre la resistencia a la insulina y el aumento de la adiposidad visceral. La diabetes es también la causa principal de glaucoma y de otras afecciones relacionadas con una disminución de la calidad de vida.

Es conocido desde hace tiempo que determinadas sustancias naturales y/o sintéticas pueden ayudar a controlar la glucosa sanguínea y a aumentar el transporte de nutrientes. Dichas sustancias actúan mediante una diversidad de mecanismos. Por ejemplo, algunas sustancias actúan imitando los efectos de la insulina endógena y son capaces, por lo tanto, de reemplazar la insulina endógena. Dichas sustancias incluyen inyecciones de insulina sintética tales como las que se prescriben de forma rutinaria a individuos con diabetes de tipo I. Otras sustancias que se prescriben habitualmente que se sabe que imitan los efectos de la insulina incluyen los compuestos de origen natural taurina, 4-hidroxiisoleucina, arginina y vanadio. Aunque se ha demostrado que estos compuestos actúan como miméticos de la insulina actuando en el organismo para reducir los niveles de glucosa en suero sanguíneo, no se han desarrollado con éxito en tratamientos viables para trastornos del metabolismo de la glucosa.

Otras sustancias adicionales actúan directamente aumentando lo que se denomina sensibilidad a la insulina o tolerancia a la glucosa. La intolerancia a la glucosa fuerza al organismo a generar insulina adicional en un esfuerzo por reducir la glucosa sanguínea. Esto provoca tensiones en las células beta del páncreas y se piensa que contribuye de forma esencial a la diabetes de tipo II. En un estado de intolerancia a la glucosa, el mecanismo corporal para eliminar la glucosa sanguínea no funciona a su nivel óptimo y, por lo tanto, el sistema es ineficaz. Las sustancias que aumentan la sensibilidad a la insulina o la tolerancia a la glucosa ayudando al organismo a retornar a niveles óptimos de glucosa sanguínea incluyen ácido alfa-lipoico, pinitol y mioinositol. Estas sustancias no pueden reemplazar completamente la función de la insulina endógena, pero actúan al nivel del receptor junto con la insulina endógena para aumentar la sensibilidad a la insulina o la tolerancia a la glucosa. A este respecto, la acción se ejerce directamente sobre el receptor Glut-4 de la célula para desencadenar la cascada provocada normalmente por la insulina que permite la reducción del azúcar en sangre mediante el transporte de nutrientes a la célula.

Anteriormente se pensaba que el cromo ayudaba a perder peso controlando la glucosa sanguínea y evitando la deposición de ácidos grasos. No obstante, sus acciones estaban muy limitadas y las pretensiones puestas en el mismo no fructificaron. La canela, conocida por su alta concentración de cromo, se ha utilizado también para el control de la glucosa sanguínea. No obstante, algunos investigadores han demostrado que los efectos de la canela no provienen del cromo, sino más bien de una clase diferente de compuestos. Un estudio realizado por Kahn *et al.* comparó los niveles de cromo en alimentos y especias, incluida la canela, y no pudo encontrar una correlación entre el nivel de cromo y el nivel de potenciación de la insulina. (*Biological Trace Element Research*, 1990; 24:183-188). Un metaanálisis realizado por Althuis *et al.* demostró que no había ninguna asociación entre el cromo y las concentraciones de glucosa o de insulina. (*Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 76:148-55). Un estudio realizado por Broadhurst *et al.* demostró que la canela es un potenciador fuerte de la insulina en comparación con otras hierbas y especias. (*J. Agric. Food Chem.*, 2000; 48:849-852).

Un extracto particular de canela, el polímero de metilhidroxichalcona (MHCP), muestra datos prometedores en el sector del control de la glucosa. Un estudio reciente comparó el efecto de MHCP en adipocitos 3T3-L1 con el de la insulina. (Jarvill-Taylor *et al.*, *J. Am. College Nutr.*, 2001; 20:327-336). Los resultados de ese estudio apoyan la teoría de que el MHCP desencadena la cascada de la insulina y el subsiguiente transporte de nutrientes. El estudio también demuestra que el tratamiento con MHCP estimulaba la absorción de glucosa y la síntesis de glicógeno a un nivel similar que la insulina. El estudio demostró además que el tratamiento con insulina endógena y MHCP dio como resultado un efecto sinérgico. Debido a estas conclusiones se sugiere que el MHCP puede probar que es una herramienta muy valiosa en la lucha contra la diabetes, en la que la insulina está presente.

Además de beneficiar a los diabéticos de tipo II, la canela puede beneficiar a individuos con una tolerancia a la glucosa alterada (es decir, prediabéticos). Además, se ha demostrado que la canela posee actividades antioxidantes con respecto a la peroxidación de lípidos. (Mancini-Filho *et al.*, *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 1998, 37:443-47). La canela puede usarse como antioxidante alimentario y para potenciar la palatabilidad de los alimentos.

En un sentido amplio, el transporte de nutrientes implica el depósito de nutrientes en diversos tejidos. Por ejemplo, después de la cascada de la insulina, el sistema de transporte Glut-4 desencadenado por la insulina conduce nutrientes tales como carbohidratos, aminoácidos (por ejemplo, glutamina, arginina, leucina, taurina, isoleucina y valina) y creatina al tejido esquelético. Normalmente se conduce agua a las células simultáneamente.

La creatina es un componente alimenticio natural que se encuentra principalmente en productos animales. En el organismo, la creatina se almacena de forma predominante en el músculo esquelético, y en su mayor parte en forma de creatina fosforilada, pero también en su estado libre. El contenido total de creatina en el músculo esquelético de mamíferos (es decir, creatina y creatina fosforilada) varía normalmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 140 mmol/kg. El nivel de creatina y creatina fosforilada presente en el músculo esquelético puede aumentarse mediante el aporte complementario alimenticio con creatina.

El combustible para todo trabajo muscular en el organismo es el adenosín trifosfato, o ATP. Durante un ejercicio intenso, el ATP se utiliza muy rápidamente. El organismo no almacena mucho ATP en el músculo, por lo que deben degradarse otras sustancias con el fin de reponer el ATP que se degrada rápidamente durante el ejercicio. Si no se repone el ATP, se produce fatiga y disminuye la producción de fuerza/potencia. De todas las sustancias presentes en el organismo que pueden reponer el ATP, la más rápida es la creatina fosforilada. Así, la función principal de la creatina fosforilada en el músculo es tamponar el ATP evitando reducciones de ATP durante el ejercicio.

La creatina se lleva al interior de los tejidos, tales como el músculo esquelético, por medio de un sistema de transporte que implica normalmente una ruta dependiente de la insulina. En un estudio realizado por Stengee *et al.*, se coinfundió insulina junto con aporte complementario de creatina. (*Am. J. Physiol.*, 1998; 275:E974-79). Los resultados de este estudio indicaron que la insulina puede potenciar la acumulación de creatina en el músculo, pero solo si los niveles de insulina se encuentran en concentraciones extremadamente elevadas o suprafsiológicas. Stengee *et al.* se refieren a un estudio previo realizado por Green *et al.* que implica la experimentación con la ingestión de creatina en combinación con una solución que contiene carbohidratos para aumentar la absorción muscular de creatina creando concentraciones fisiológicamente elevadas de insulina en plasma. Stengee *et al.* informan que Green *et al.* habían encontrado que la cantidad de carbohidratos necesaria para producir un aumento significativo en la absorción de creatina, en comparación con aporte complementario de creatina sola, era cercana al límite de palatabilidad.

El documento US 2.004/0043013 A1 se refiere en general a conceptos novedosos que implican el metabolismo de electrones de alta energía en animales, especialmente la terapia de desacoplamiento metabólico (MUT). Se divulga un aditivo complementario para una barra de proteínas, comprendiendo las composiciones, entre otras sustancias, creatina y canela en polvo. Se eligió la creatina debido a que su capacidad para reducir niveles de homocisteína es particularmente beneficiosa para el corazón, mientras que la especia canela se añadió debido, además de ser un agente aromatizante, a que también debería aumentar la sensibilidad a la insulina.

El documento US 6.485.773 B1 se refiere a una formulación de complemento alimenticio que mejora significativamente el sabor de la eyaculación masculina, y divulga una composición que contiene canela en polvo y creatina en polvo, que puede utilizarse, por ejemplo, como bebida en polvo.

Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de un procedimiento viable para aumentar la absorción de creatina en tejidos de mamíferos, tales como el músculo esquelético. Además, existe la necesidad en la técnica de un complemento alimenticio cuya administración a concentraciones fisiológicamente normales tenga un efecto tal como un aumento en la absorción de creatina.

En la presente memoria se divulga la utilización de un complemento alimenticio que comprende canela o un extracto de canela y un derivado de creatina seleccionado del grupo que consiste en monohidrato de creatina y otros hidratos de creatina, sales de creatina tales como citrato de creatina, ésteres de creatina, creatina fosforilada y piruvato de creatina, o un precursor de creatina seleccionado del grupo que consiste en glicociamina o ácido guanidinoacético y los aminoácidos arginina, glicina y metionina, ácido guanidinopropiónico, trimetilglicina, s-adenosil-metionina para potenciar la absorción de nutrientes en el músculo esquelético, y además, potenciar el transporte de nutrientes, y potenciar el rendimiento atlético, que comprende la administración de dicho complemento alimenticio.

En consecuencia, un objetivo de la invención es proporcionar la utilización de un complemento alimenticio que potencie la absorción de nutrientes en el músculo esquelético. Más específicamente, un objetivo de la invención es proporcionar la utilización de un complemento alimenticio que potencie la absorción de creatina en el músculo esquelético. Otro objetivo de la invención es proporcionar la utilización de un complemento alimenticio que desencadene una ruta dependiente de insulina para potenciar la absorción de creatina en el músculo esquelético.

Otro objetivo más de la invención es proporcionar la utilización de un complemento alimenticio que logre estos objetivos cuando se administra en cantidades fisiológicamente aceptables.

5 Otros objetivos, ventajas y características de la invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada siguiente y a partir de las reivindicaciones.

Breve descripción de las formas de realización preferidas

10 Los complementos alimenticios que contienen creatina que se utilizan en la invención comprenden canela, o un extracto de la misma, y un derivado de creatina seleccionado del grupo que consiste en monohidrato de creatina y otros hidratos de creatina, sales de creatina tales como citrato de creatina, ésteres de creatina, creatina fosforilada y piruvato de creatina, o un precursor de creatina, seleccionado del grupo que consiste en glicociamina o ácido guanidinoacético y los aminoácidos arginina, glicina y metionina, ácido guanidinopropiónico, trimetilglicina, s-

15 Adicionalmente, los complementos alimenticios de reducción de la grasa corporal y de pérdida de peso de la invención comprenden canela, o un extracto de la misma.

20 La canela es una de las especias más populares en el mundo. La canela contiene más de cien calconas diferentes en la misma. Las calconas son un tipo de polifenol o de flavonoide. Estas calconas pueden extraerse de la canela o aislarse y, opcionalmente, derivatizarse. Una calcona que puede extraerse de la canela es el polímero de metilhidroxichalcona, o MHCP, fitoquímico. En una forma de realización preferida de la invención, el complemento alimenticio incluye MHCP.

25 El aislamiento de productos fitoquímicos de la canela sigue el procedimiento general de extracción acuosa seguida de centrifugación para eliminar compuestos no solubles. Específicamente, el MHCP y otros polímeros de polifenol hidrosolubles pueden extraerse de la canela utilizando el procedimiento siguiente: se combinan 5 g de canela y 100 ml de ácido acético 0,1 N y se autoclavan durante 15 minutos. La mezcla resultante se enfría, después se centrifuga y el precipitado se descarta. Se añaden cuatro volúmenes de etanol/ácido acético 0,1 N al sobrenadante y la mezcla se almacena durante la noche a 4 °C. La mezcla se criba a través de un filtro y después se introduce en una columna LH-20 y se lava con 600 ml de etanol/ácido acético 0,1 N. La fracción deseada se eluye después con una mezcla 1:1 de acetonitrilo y ácido acético 0,2 N. A continuación, el eluyente se concentra y se introduce en una columna de HPLC a 275 nm.

35 La denominación química de la creatina es ácido metilguanidino-acético. Esta es la forma libre de la creatina. Los derivados de creatina según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en monohidrato de creatina y otros hidratos, sales de creatina tales como citrato de creatina, ésteres de creatina, creatina fosforilada y piruvato de creatina. Los precursores de creatina según la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en glicociamina o ácido guanidino-acético y los aminoácidos arginina, glicina y metionina, ácido guanidino-

40 propiónico, trimetilglicina y s-adenosil-metionina. En una forma de realización preferida de la invención para los complementos alimenticios que contienen creatina, el complemento alimenticio incluye monohidrato de creatina.

45 El carbohidrato opcional en los complementos alimenticios que contienen creatina de la invención incluye azúcares simples tales como los monosacáridos glucosa y dextrosa.

50 Las formulaciones típicas de complementos alimenticios que contienen creatina según la invención incluyen: complementos alimenticios que contienen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg de extracto de canela por gramo de complemento alimenticio; complementos alimenticios que contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 900 mg de creatina o derivado de creatina o precursor de creatina por gramo de complemento alimenticio, y preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 125 mg de creatina o derivado de creatina o precursor de creatina por gramo de complemento alimenticio; complementos alimenticios que contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 950 mg de carbohidrato por gramo de complemento alimenticio, preferentemente de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 900 mg de carbohidrato por gramo de complemento alimenticio y de forma más preferida de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg de carbohidrato por gramo de complemento alimenticio.

60 Las formulaciones típicas de complementos alimenticios de reducción de grasa corporal y pérdida de peso incluyen complementos alimenticios que contienen de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1.000 mg de extracto de canela por gramo de complemento alimenticio.

65 Las dosis diarias típicas de los complementos alimenticios que contienen creatina de la invención son de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10.000 mg de extracto de canela y de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 25.000 mg del derivado de creatina o del precursor de creatina, y preferentemente de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 10.000 mg de creatina o derivado de creatina o precursor de creatina. En general, los complementos alimenticios que contienen creatina de la invención se administran en una cantidad de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 g por día.

Las dosis diarias de los complementos alimenticios de reducción de grasa corporal y de pérdida de peso son de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10.000 mg de extracto de canela. En general, los complementos alimenticios de reducción de grasa corporal y de pérdida de peso se administran en una cantidad de

5

Los complementos alimenticios de la invención se administran por vía oral y pueden presentarse en forma de cápsulas, comprimidos, bebidas en polvo, barras, geles o bebidas.

La administración de los complementos alimenticios de la invención imitará los efectos de la insulina y reducirá la intolerancia a la glucosa, aumentando, por lo tanto, la eficacia de la insulina. Como consecuencia, la administración de los complementos alimenticios que contienen creatina de la invención potenciará el transporte de creatina a tejidos tales como el músculo esquelético. El aumento en la cantidad de almacenamiento de creatina en el músculo puede medirse mediante una biopsia del músculo. Después de la administración de los complementos alimenticios que contienen creatina de la invención durante un periodo de días (por ejemplo, durante como mínimo 4 días y como máximo 30 días), el contenido total de creatina en el músculo esquelético (es decir, creatina libre y fosforilada) aumentará de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40%, encontrándose los niveles típicos de creatina total en el músculo esquelético antes de la administración entre aproximadamente 100 a aproximadamente 140 mmol/kg de músculo seco.

10

15

20

La administración de complementos alimenticios de reducción de la masa corporal y de pérdida de peso, en particular a individuos con una tolerancia a la glucosa alterada, tendrá el efecto de restaurar el funcionamiento óptimo de la glucosa, reduciendo, por lo tanto, la probabilidad de almacenamiento adiposo, y produciendo la reducción de la grasa corporal y del peso.

25

Ejemplo 1

Cuatro sujetos (varones, edades de 18-45 años) consumieron una dosis de complemento alimenticio tal como se describe en la presente memorias cuatro veces al día durante cinco días. Cada dosis de complemento alimenticio es de aproximadamente 96 g e incluye los ingredientes siguientes:

30

<u>Compuesto</u>	<u>Cantidad</u>
monohidrato de creatina	aproximadamente 7,5 g
quelato de magnesio-creatina	aproximadamente 2,5 g
Cinnulin PF ^(TM) (una fuente de extractos de canela hidrosolubles)	aproximadamente 200 mg
carbohidratos (dextrosa, maltodextrina, trehalosa y maltosa)	aproximadamente 69 g

Cada dosis de aproximadamente 96 g se mezcla con 8 onzas de agua para proporcionar una bebida líquida para su consumo. Los sujetos siguieron un régimen de levantamiento de peso en cuatro de los cinco días. En estos cuatro días de ejercicio, los sujetos consumieron una dosis del complemento alimenticio 60 minutos antes de hacer ejercicio y otra dosis del complemento alimenticio inmediatamente después de finalizar el ejercicio. Los sujetos consumieron las dos dosis restantes del complemento alimenticio con alimentos que contenían carbohidratos. El día sin ejercicio, los sujetos consumieron una dosis del complemento alimenticio cada cuatro horas. Este estudio demostró que la administración del complemento alimenticio provocó un aumento promedio del 20% en resistencia entre los sujetos, medida mediante levantamiento de pesas en banco ("benchpress") (número de repeticiones) hasta el fallo.

35

40

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un complemento alimenticio que comprende:
- 5 a. canela, o un extracto de canela, y
- b. un derivado de creatina, seleccionado de entre el grupo que consiste en monohidrato de creatina y otros hidratos de creatina, sales de creatina tales como citrato de creatina, ésteres de creatina, creatina fosforilada y piruvato de creatina, o un precursor de creatina, seleccionado de entre el grupo que consiste en glicociamina o ácido guanidinoacético y los aminoácidos arginina, glicina y metionina, ácido guanidinopropiónico, trimetilglicina y s-adenosil-metionina,
- 10 para aumentar la absorción de nutrientes en los músculos de mamíferos.
- 15 2. Utilización según la reivindicación 1 en la que el elemento (a) comprende un extracto hidrosoluble de canela.
3. Utilización según la reivindicación 1 en la que el elemento (a) comprende un polímero derivado de canela, preferentemente el polímero de metilhidroxicalcona.
- 20 4. Utilización según la reivindicación 1, en la que el elemento (b) comprende quelato de magnesio-creatina.
5. Utilización según la reivindicación 1, en la que el elemento (b) comprende monohidrato de creatina y quelato de magnesio-creatina.
- 25 6. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho complemento comprende además por lo menos un carbohidrato.
7. Utilización según la reivindicación 6, en la que el carbohidrato se selecciona de entre el grupo que consiste en dextrosa, maltosa, maltodextrina y trehalosa.
- 30 8. Utilización según la reivindicación 1 en la que el elemento (a) está presente en una cantidad de 0,1 mg a 100 mg por gramo de complemento alimenticio y el elemento (b) está presente en una cantidad de 10 mg a 900 mg por gramo de complemento alimenticio.
- 35 9. Utilización según la reivindicación 8 que comprende además unos carbohidratos presentes en una cantidad de 1 mg a 950 mg por gramo de complemento alimenticio.
10. Utilización del complemento alimenticio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la administración oral, que comprende de 100 mg a 25.000 mg del derivado de creatina o del precursor de creatina y de 10 mg a 2.000 mg de un extracto hidrosoluble de canela.
- 40 11. Utilización del complemento alimenticio para la administración oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende 2 mg de extractos de canela hidrosolubles por gramo de complemento alimenticio y 78 mg de monohidrato de creatina por gramo de complemento alimenticio.
- 45 12. Utilización del complemento alimenticio según la reivindicación 11, en la que dicho complemento comprende además 26 mg de quelato de magnesio-creatina por gramo de complemento alimenticio.
- 50 13. Utilización del complemento alimenticio según la reivindicación 11, en la que dicho complemento comprende además 719 mg de carbohidratos por gramo de complemento alimenticio.
14. Utilización del complemento alimenticio según la reivindicación 13, en la que los carbohidratos comprenden dextrosa, maltosa, maltodextrina y trehalosa.