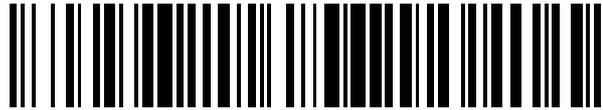


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 826**

51 Int. Cl.:

A61K 31/714	(2006.01)	A61K 31/525	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
A61K 31/07	(2006.01)	A61K 31/593	(2006.01)		
A61K 31/197	(2006.01)	A61K 31/702	(2006.01)		
A61K 31/355	(2006.01)	A61K 33/00	(2006.01)		
A61K 31/375	(2006.01)	A61K 33/04	(2006.01)		
A61K 31/385	(2006.01)	A61K 33/06	(2006.01)		
A61K 31/4188	(2006.01)	A61K 33/24	(2006.01)		
A61K 31/4415	(2006.01)	A61K 33/30	(2006.01)		
A61K 31/455	(2006.01)	A61K 33/42	(2006.01)		
A61K 31/51	(2006.01)	A61P 3/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2008 PCT/JP2008/069244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2009 WO09054458**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2008 E 08841027 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2221059**

54 Título: **Composición para reducir el nivel glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y/o proteína C-reactiva en sangre**

30 Prioridad:

25.10.2007 JP 2007277140

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

23.04.2018

73 Titular/es:

**NUTRI CO., LTD. (100.0%)
1-122 Fuji Cho Yokkaichi-shi
Mie 510-0013, JP**

72 Inventor/es:

KAWAGUCHI, SUSUMU

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 664 826 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para reducir el nivel glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y/o proteína C-reactiva en sangre

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para reducir el nivel o niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído (MDA-LDL), homocisteína y/o proteína C-reactiva (CRP) en la sangre.

10

Antecedentes de la técnica

Se considera que enfermedades tales como diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensión se desarrollan debido a un factor externo tal como un factor genético, estrés y un patógeno en combinación con un hábito de estilo de vida tal como un hábito alimentario inapropiado, una falta de ejercicio, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol, y estas enfermedades se denomina una enfermedad relacionada con el estilo de vida (documento no de patente 1). El número de personas que tienen o muy probablemente tengan una enfermedad relacionada con el estilo de vida está aumentando como resultado de un cambio en los estilos de vida y un aumento de la población de personas mayores y, por lo tanto, se debe implementar una contramedida integral contra las enfermedades relacionadas con el estilo de vida. El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón ha comenzado a fortalecer su estrategia frente al problema anterior, proponiendo "en primer lugar, ejercicio, en segundo lugar, dieta, dejar de fumar por completo y por último medicamentos" como un eslogan con el objetivo de mejorar los estilos de vida (documento no de patente 2). Como terapia de ejercicio para una enfermedad relacionada con el estilo de vida, un efecto del ejercicio aeróbico se convierte en un foco de atención en instalaciones deportivas tales como un gimnasio, donde la cantidad de personas que adoptan las caminatas, La natación y similares como rutina de ejercicios está aumentando. Asimismo, se dice que podría conseguirse un efecto considerable sobre la profilaxis o la mejoría de una enfermedad relacionada con el estilo de vida a través de, además de la orientación sobre el ejercicio, la gestión nutricional en cooperación con un nutricionista nacional registrado.

15

20

25

30

35

Una enfermedad relacionada con el estilo de vida se define como "un grupo de enfermedades cuyo desarrollo y progreso están asociados con el estilo de vida, como un hábito alimentario, un hábito de ejercicio, descanso, tabaquismo y consumo de alcohol", y las enfermedades representativas incluyen caries dental, enfermedad periodontal, osteoporosis, hepatopatía alcohólica, obesidad, gota (hiperuricemia), hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, cardiopatía, apoplejía cerebral y cáncer. La "arteriosclerosis" se conoce como una afección patológica asociada con una enfermedad relacionada con el estilo de vida.

40

Se postula que los altos niveles persistentes de glucosa posprandial inducen un estrés oxidativo junto con un aumento de proteína glucosilada y proteína quinasa C activada, y el estrés oxidativo inducido de este modo causa un trastorno vascular.

45

Se considera que el estrés oxidativo causa la activación de las células que constituyen los vasos sanguíneos y las células sanguíneas, tales como monocitos y plaquetas y aumenta la secreción de citoquinas inflamatorias y LDL oxidada (MDA-LDL), dando como resultado progresión y agravamiento del trastorno vascular. Debido a la inflamación desarrollada en el proceso anterior, el nivel de CRP, que es un marcador inflamatorio, también aumenta. Se considera que la serie de reacciones descritas anteriormente conduce al desarrollo y progresión de la arteriosclerosis (documento no de patente 3).

50

55

La homocisteína es un aminoácido presente en la sangre. La homocisteína se ha convertido en un foco de atención en los últimos años por su asociación con la arteriosclerosis. Se considera que, en la aterosclerosis, los monocitos se adhieren a e infiltran las células endoteliales arteriales en respuesta a factores quimiotácticos secretados debido a una lesión de células endoteliales, y los monocitos se diferencian a macrófagos en la íntima. A continuación, mientras absorben colesterol en la sangre para causar hiperplasia de la íntima, se descomponen y desarrollan una afección ateromatosa. Se considera que, cuando la homocisteína se acumula en la sangre, causa la autooxidación y una sustancia tal como el oxígeno radical producido durante el proceso de oxidación daña las células endoteliales, aumentando la probabilidad de desarrollo de arteriosclerosis (documento no de patente 4). La arteriosclerosis también se conoce como una complicación de la diabetes mellitus, y se considera que la arteriosclerosis y la diabetes mellitus están estrechamente asociadas.

60

El documento US 2006/0116334 se refiere a composiciones a base de folato para el tratamiento del aparato cardiovascular.

65

Documento no de patente 1: Prophylaxis of lifestyle-related disease and exercise and nutritional management, ISHII, Keiko y col., the Japanese Journal of Clinical Nutrition, vol. 108, n.º 2, febrero de 2006

Documento no de patente 2: Psychosomatic medical approach to lifestyle-related disease, YAMANAKA, Takao y col., Japanese Society of Psychosomatic Medicine, vol. 46, n.º 4, abril de 2006

Documento no de patente 3: Journal of Clinical and Experimental Medicine, vol. 218, n.º 1, 1 de julio de 2006,

YAMAGISHI, Shoichi

Documento no de patente 4: Journal of Clinical and Experimental Medicine, 202(10): 789-793, 2002

Descripción de la Invención

5

Problemas que va a resolver la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para reducir el nivel o niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y/o proteína C-reactiva en la sangre.

10

Medios para resolver los problemas

El inventor de la presente invención solicitó a personas que tienen o altamente propensas a tener una enfermedad relacionada con el estilo de vida que consumieran una composición que contiene los siguientes componentes (a) y (b) con el fin de verificar la utilidad de la composición. Como resultado, descubrieron que la composición es eficaz para reducir el nivel o los niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y/o proteína C-reactiva en la sangre, completando de esta forma la presente invención:

15

- (a) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en vitamina B₁₂, vitamina B₆ y ácido fólico; y
 (b) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en cinc, selenio, y una vitamina antioxidante.

20

La presente invención se resume de la siguiente manera.

25

(1) Uso de vitamina B₁₂, vitamina B₆, ácido fólico, cinc, selenio, vitamina C, vitamina E, ácido α -lipoico, cromo, vitamina B₂, vitamina B₁, niacina, ácido pantoténico, vitamina A (equivalente de retinol), vitamina D₃ y biotina para la producción de una composición para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, arteriosclerosis o síndrome metabólico, en el que la composición reduce los niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y proteína C-reactiva en la sangre, y la composición comprende, por unidad de dosificación, 10 \pm 2 μ g de vitamina B₁₂, 5 \pm 1 mg de vitamina B₆, 800 \pm 160 μ g de ácido fólico, 10 \pm 2 mg de cinc, 50 \pm 10 μ g de selenio, 500 \pm 100 mg de vitamina C, 20 \pm 4 mg de vitamina E, 30 \pm 6 mg de ácido α -lipoico, 30 \pm 6 μ g de cromo, 3 \pm 0,6 mg de vitamina B₂, 3 \pm 0,6 mg de vitamina B₁, 15 \pm 3 mg de niacina, 10 \pm 2 mg de ácido pantoténico, 300 \pm 60 μ g de vitamina A (equivalente de retinol), 5 \pm 1 μ g de vitamina D₃, y 50 \pm 10 μ g de biotina, y tiene una energía de 46 \pm 9,2 kcal.

30

(2) Una composición para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, arteriosclerosis o síndrome metabólico, en el que la composición reduce los niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y proteína C-reactiva en la sangre, y la composición comprende, por unidad de dosificación, 10 \pm 2 μ g de vitamina B₁₂, 5 \pm 1 mg de vitamina B₆, 800 \pm 160 μ g de ácido fólico, 10 \pm 2 mg de cinc, 50 \pm 10 μ g de selenio, 500 \pm 100 mg de vitamina C, 20 \pm 4 mg de vitamina E, 30 \pm 6 mg de ácido α -lipoico, 30 \pm 6 μ g de cromo, 3 \pm 0,6 mg de vitamina B₂, 3 \pm 0,6 mg de vitamina B₁, 15 \pm 3 mg de niacina, 10 \pm 2 mg de ácido pantoténico, 300 \pm 60 μ g de vitamina A (equivalente de retinol), 5 \pm 1 μ g de vitamina D₃, y 50 \pm 10 μ g de biotina, y tiene una energía de 46 \pm 9.2 kcal.

35

(3) La composición de acuerdo con el anterior (2), que comprende además galacto-oligosacárido, potasio, calcio, magnesio y fósforo.

40

(4) La composición de acuerdo con el anterior (3), que comprende, por unidad de dosificación, 2 \pm 0,4 g de galacto-oligosacárido, 40 \pm 8 mg de potasio, 80 \pm 16 mg de calcio, 3 \pm 0,6 mg de magnesio, y 7,5 \pm 1,5 mg de fósforo.

45

(5) La composición de acuerdo con los anteriores (3) o (4), que está dispersada en un líquido que puede dosificarse.

(6) La composición de acuerdo con el anterior (5), que tiene un volumen de 125 \pm 25 ml por unidad de dosificación.

50

(7) El uso de acuerdo con el anterior (1), en el que la composición es para administración en una dosis de una unidad de dosificación por día.

(8) La composición para uso de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores (2) a (6), en el que la composición es para administración en una dosis de una unidad de dosificación por día.

55

Ventaja de la invención

Una composición para reducir el nivel o los niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína, y proteína C-reactiva se proporcionó de acuerdo con la presente invención.

60

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados para los niveles de glucemia en ayunas. Los círculos representan el grupo de administración, y los triángulos representan el grupo de no administración. Las diferencias del mes 0 se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de este modo se representaron gráficamente con respecto a cada grupo. Como resultado de una prueba de diferencia significativa (prueba de la t) del mes 0, se indicó un valor para el cual se observó una diferencia significativa a p <0,05 o p <0,01 mediante * o **, respectivamente. En

65

el grupo de administración, se observó una disminución significativa ($p < 0,01$) en el mes 3 con respecto al mes 0; La figura 2 muestra los resultados para los niveles de LDL modificada con malondialdehído. Los círculos representan el grupo de administración, y los triángulos representan el grupo de no administración. Las diferencias del mes 0 se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de este modo se representaron gráficamente con respecto a cada grupo. Como resultado de una prueba de diferencia significativa (prueba de la t) del mes 0, se indicó un valor para el cual se observó una diferencia significativa a $p < 0,05$ o $p < 0,01$ mediante * o **, respectivamente. En el grupo de administración, se observó una disminución significativa ($p < 0,01$) en el mes 2 con respecto al mes 0;

La figura 3 muestra los resultados para los niveles de homocisteína total. Los círculos representan el grupo de administración, y los triángulos representan el grupo de no administración. Las diferencias del mes 0 se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de este modo se representaron gráficamente con respecto a cada grupo. Como resultado de una prueba de diferencia significativa (prueba de la t) del mes 0, se indicó un valor para el cual se observó una diferencia significativa a $p < 0,05$ o $p < 0,01$ mediante * o **, respectivamente. En el grupo de administración, se observaron disminuciones significativas ($p < 0,01$) en los meses 2 y 3 con respecto al mes 0; y

La figura 4 muestra los resultados para los niveles de proteína C-reactiva (CRP). Los círculos representan el grupo de administración, y los triángulos representan el grupo de no administración. Las diferencias del mes 0 se promediaron para cada grupo y los valores obtenidos de este modo se representaron gráficamente con respecto a cada grupo. Como resultado de una prueba de diferencia significativa (prueba de la t) del mes 0, se indicó un valor para el cual se observó una diferencia significativa a $p < 0,05$ o $p < 0,01$ mediante * o **, respectivamente. En el grupo de administración, se observaron disminuciones significativas ($p < 0,05$) en los meses 1 y 2, y se observó una disminución significativa ($p < 0,01$) en el mes 3, con respecto al mes 0.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La presente divulgación incluye una composición para reducir el nivel de al menos una sustancia seleccionada entre el grupo que consiste en glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y proteína C-reactiva en la sangre, que comprende los siguientes componentes (a) y (b):

- (a) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en vitamina B₁₂, vitamina B₆ y ácido fólico; y
- (b) al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en cinc, selenio, y una vitamina antioxidante.

La vitamina B₁₂, La vitamina B₆, y el ácido fólico son componentes que están implicados en el metabolismo de la homocisteína. Estos componentes implicados en el metabolismo de la homocisteína activan un proceso metabólico que convierte la metionina en cisteína, por lo que se considera que contribuyen a una reducción del nivel de homocisteína en la sangre. Aunque la composición de la presente divulgación también puede contener cualquiera de vitamina B₆, vitamina B₁₂ y ácido fólico solo, preferentemente contiene una pluralidad de los tres componentes anteriores en combinación, y de la manera más preferente contiene los tres componentes anteriores en combinación.

La composición de la presente divulgación contiene, por ejemplo, de 1,1 µg a 50,0 µg, preferentemente de 5,0 µg a 15,0 µg de vitamina B₁₂, de 1,6 mg a 60,0 mg, preferentemente de 3,0 mg a 8,0 mg de vitamina B₆, y de 200 µg a 1,1 mg, preferentemente de 600 µg a 1.000 µg de ácido fólico, por unidad de dosificación.

El cinc, el selenio y una vitamina antioxidante son un grupo de componentes que participan en la eliminación del oxígeno activo. Se considera que el oxígeno activo está implicado en la disfunción endotelial vascular y, por lo tanto, los componentes descritos anteriormente implicados en la eliminación del oxígeno activo juegan un papel importante en la mejoría de la disfunción endotelial vascular. El selenio es una sustancia constitutiva de la glutatión peroxidasa que es una enzima antioxidante, y el cinc es una sustancia constitutiva de la superóxido dismutasa, que es otra enzima antioxidante. Las vitaminas antioxidantes tales como la vitamina E y la vitamina C pueden existir en forma reducida o en forma oxidada, y se oxidan, a su vez, al aceptar radicales libres del oxígeno activo, funcionando, de este modo, para eliminar el oxígeno activo. Aunque la composición de la presente divulgación también puede contener cualquiera de cinc, selenio y una vitamina antioxidante sola, preferentemente contiene una pluralidad de los componentes anteriores en combinación. Los ejemplos de la vitamina antioxidante incluyen, aunque sin limitaciones, vitamina C, vitamina E y vitamina A. La cantidad de ingesta de vitaminas varía según la dieta, y particularmente, los pacientes con diabetes mellitus o muy propensos a tener diabetes mellitus que requieren restricción dietética tienden a ser deficientes en la ingesta de vitaminas. En vista de lo anterior, es deseable que la composición de la presente divulgación contenga una pluralidad de vitaminas antioxidantes en combinación.

La composición de la presente divulgación contiene, por ejemplo, de 1,2 mg a 30 mg, preferentemente de 9 mg a 12 mg de cinc, y de 10 µg a 250 µg, preferentemente de 30 µg a 60 µg de selenio, por unidad de dosificación. Además, cuando se emplea vitamina C, vitamina E o vitamina A como vitamina antioxidante, la composición de la presente divulgación contiene, por ejemplo, de 100 mg a 2000 mg, preferentemente de 300 mg a 1000 mg de vitamina C, de 3 mg a 600 mg, preferentemente de 5 mg a 300 mg de vitamina E, y de 10 µg a 3.000 µg, preferentemente de 100 µg

a 550 µg de vitamina A (equivalente de retinol), por unidad de dosificación.

La composición de la presente divulgación puede contener además ácido α -lipoico y/o cromo. El ácido α -lipoico está implicado en la promoción del metabolismo de la glucosa. Se considera que el ácido α -lipoico estimula la

5 movilización de un transportador de glucosa intracelular (GLUT-4) a una membrana celular, por lo que la cantidad de absorción de glucosa mediada por la insulina en el músculo y un miocito aumenta considerablemente.

El contenido de ácido α -lipoico es, por ejemplo, apropiadamente de 20 mg a 1.000 mg, preferentemente de 25 mg a 100 mg, por unidad de dosificación.

10 El cromo aumenta la sensibilidad a la insulina al aumentar la capacidad de unión del receptor de insulina, lo que aumenta la cantidad de receptores de insulina y mejora la actividad de una quinasa receptora de insulina.

El contenido de cromo es, por ejemplo, apropiadamente de 5 µg a 50 µg, preferentemente de 10 µg a 40 µg, por

15 unidad de dosificación.

La composición de la presente divulgación puede contener además otros componentes aparte de los componentes descritos anteriormente. Por ejemplo, la composición de la presente divulgación puede contener calcio que es propenso a ser deficiente en una dieta normal tal como se ha descrito anteriormente, así como vitamina D que, por

20 ejemplo, promueve la absorción de calcio (por ejemplo, vitamina D₃). Asimismo, vitaminas distintas a las ejemplificadas anteriormente como vitaminas implicadas en el metabolismo de la homocisteína y como vitaminas

antioxidantes (por ejemplo, vitamina B₂, vitamina B₁, niacina y ácido pantoténico) pueden ejemplificarse como componentes para ser contenidos favorablemente en la composición de la presente divulgación. La composición de

25 la presente divulgación también puede contener biotina, galacto-oligosacárido, potasio, magnesio y fósforo. La deficiencia de componentes en dietas restringidas tales como una dieta para diabéticos puede prevenirse incluyendo los componentes descritos anteriormente en la composición de la presente divulgación. Además, por ejemplo,

30 pueden añadirse β -caroteno, hierro y coenzima Q10 a la composición de la presente invención. El β -caroteno es un precursor de la vitamina A. Se absorbe en el tracto gastrointestinal, y solo una cantidad necesaria de β -caroteno se convierte en vitamina A. Por lo tanto, no existe ninguna preocupación por una ingesta excesiva de vitamina A. En

términos de acción, el β -caroteno funciona de forma similar a la vitamina A. Debido a que el hierro es un componente constitutivo de la hemoglobina, existe un riesgo de desarrollar anemia si el hierro es deficiente. Se

35 prevén efectos profilácticos, preventivos y de mejoría en un síntoma anémico con la incorporación de hierro. Dado que la coenzima Q10 tiene una fuerte acción antioxidante, se prevé que presente efectos preventivos y profilácticos sobre las enfermedades atribuibles al estrés oxidativo. Asimismo, debido a que la coenzima Q10 es un componente implicado en la producción de ATP, se anticipa un efecto beneficioso tal como un metabolismo suave de los

nutrientes mediante la suplementación con coenzima Q10.

La composición de la presente divulgación contiene, por ejemplo, apropiadamente de 0,5 mg a 20 mg, preferentemente de 1 mg a 10 mg de vitamina B₂, apropiadamente de 0,5 mg a 10 mg, preferentemente de 1,0 mg a

40 5,0 mg de vitamina B₁, apropiadamente de 1 mg a 100 mg, preferentemente de 5 mg a 50 mg de niacina, apropiadamente de 1 mg a 100 mg, preferentemente de 5 mg a 50 mg, de ácido pantoténico, apropiadamente de 1

µg a 10 µg, preferentemente de 2 µg a 8 µg de vitamina D₃, apropiadamente de 1 µg a 200 µg, preferentemente de 10 µg a 100 µg, de biotina, apropiadamente de 0,1 mg a 100 mg, preferentemente de 1,0 mg a 50 mg, de β -

45 caroteno, apropiadamente de 0,5 mg a 50 mg, preferentemente de 1,0 mg a 30 mg de hierro y apropiadamente de 1,0 mg a 1.000 mg, preferentemente de 2 mg a 100 mg de coenzima Q10, por unidad de dosificación.

Además, la composición de la presente invención puede contener, por ejemplo, apropiadamente de 0,1 g a 20 g, preferentemente de 1 g a 10 g, de galacto-oligosacárido, apropiadamente de 10 mg a 1.000 mg, preferentemente de

50 15 mg a 500 mg, de potasio, apropiadamente de 1 mg a 2.300 mg, preferentemente de 10 mg a 600 mg, de calcio, de 0,1 mg a 10 mg, preferentemente de 1 mg a 5 mg de magnesio y apropiadamente de 1 mg a 3500 mg,

preferentemente de 5 mg a 1050 mg de fósforo, por unidad de dosificación.

La cantidad de energía en la composición de la presente divulgación es apropiadamente de 5 kcal a 200 kcal, preferentemente de 20 kcal a 150 kcal, por unidad de dosificación. Asimismo, con respecto a los componentes

55 generales, el contenido de proteína, por ejemplo, puede ser de aproximadamente $0,4 \pm 0,08$ g o aproximadamente $0,7 \pm 0,14$ g, el contenido de carbohidratos puede ser de aproximadamente $11,1 \pm 2,22$ g o aproximadamente $21,2 \pm 4,24$ g, y el contenido de sodio puede ser de aproximadamente 30 ± 6 mg, por unidad de dosificación.

La composición de la presente invención se puede preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, los componentes descritos anteriormente se pueden mezclar y preparar en

60 formas de dosificación tales como polvo, gránulos, comprimidos y líquidos. Un líquido es una forma de dosificación preferible porque se puede administrar a través de un tubo a un paciente que tiene una dificultad con la ingesta oral.

Cuando la composición de la presente invención se prepara como un líquido, no hay limitación respecto a los

65 líquidos en los que la composición se dispersa o se disuelve siempre que sean líquidos que se administran comúnmente y no reduzcan la acción que será ejercida sobre un organismo vivo por cada componente. Por ejemplo,

se puede usar agua y solución salina fisiológica. En la administración oral, puede usarse zumo de frutas para mejorar el sabor. El zumo de frutas puede ser zumo de arándano, zumo de uva, zumo de pomelo, zumo de limón, zumo de naranja, zumo de zanahoria, zumo de manzana y zumo de piña. Entre ellos, el zumo de arándano y el zumo de uva son preferibles teniendo en cuenta que la acidez y el olor de la vitamina C y un grupo de vitaminas B se pueden aliviar. En el caso de un líquido, el volumen es apropiadamente de 10 ml a 250 ml, preferentemente de 50 ml a 200 ml, y más preferentemente de 125±25 ml, por unidad de dosificación. Asimismo, en el caso de un líquido, el contenido de agua puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 116±23,2 g o 110±22 g, por unidad de dosificación.

5 La siguiente tabla 1 es un ejemplo de una tabla de componentes para la composición de la presente invención (en 10 125 ml).

[Tabla 1]

		Composición A	Composición B
Energía		80± 16 kcal	46±9,2 kcal
Proteína		0,7±0,14 g	0,4±0,08 g
Componentes generales	Lípido	0 g	0 g
	Carbohidratos	21,2±4,24 g	11,1 ±2,22 g
	Sodio	30±6 mg	30±6 mg
Minerales	Potasio	90±18 mg,	40±8 mg
	Calcio	70±14 mg,	80± 16 mg,
	Magnesio	3±0,6 mg,	3±0,6 mg,
	Fósforo	30±6 mg	7,5±1,5 mg
Oligoelementos	Hierro	5±1 mg	0 mg
	Cinc	10±2 mg	10±2 mg
	Cobre	0,01±0,002 mg	0 mg
	Selenio	50±10 µg	50±10 µg
	Cromo	-	30±6 µg
Vitaminas	Vitamina A (equivalente de retinol)	-	300 µg±60 µg
	β-caroteno	6,6±1,32 mg,	-
	Vitamina B ₁	3±0,6 mg	3±0,6 mg
	Vitamina B ₂	3±0,6 mg	3±0,6 mg
	Vitamina B ₆	5±1 mg	5±1 mg
	Vitamina B ₁₂	10±2 µg	10±2 µg
	Vitamina C	500±100 mg	500±100 mg
	Niacina	15±3 mg	15±3 mg
	Ácido fólico	800±160 µg	800±160 µg
	Vitamina D ₃	3,7±0,74 µg	5±1 µg
	Vitamina E	20±4 mg	20±4 mg
	Biotina	50±10 µg	50±10 µg
Ácido pantoténico	10±2 mg	10±2 mg	
Coenzima Q10		15±3 mg	-
ácido α-lipoico		-	30±6 mg
Galacto-oligosacárido		2±0,4 g	2±0,4 g
Agua		110±22 g	116±23,2 g

El efecto reductor de la composición preparada como anteriormente sobre el o los niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína total y/o proteína C-reactiva en la sangre puede confirmarse administrando la composición a una persona que tiene o muy propensa a tener una enfermedad relacionada con el estilo de vida (por ejemplo, diabetes mellitus, arteriosclerosis y síndrome metabólico) o un modelo animal de enfermedad relacionada con el estilo de vida, recogiendo la sangre antes y después de la administración para medir los niveles de glucosa (por ejemplo, el nivel de glucemia en ayunas), LDL modificada con malondialdehído, homocisteína total y/o proteína C-reactiva en la sangre, y observando a continuación las diferencias entre los valores medidos antes y después de la administración. Como alternativa, los valores medidos en un grupo al que se administra la composición y los valores medidos en un grupo al que se administra un placebo (por ejemplo, una bebida disponible en el mercado) (grupo de control) se pueden comparar.

El nivel de glucosa en la sangre se puede medir mediante un método enzimático. Es decir, la glucosa se convierte en D-glucosa- δ -lactona usando glucosa deshidrogenasa (GDH) y se mide un cambio expresado por NAD⁺(P) \rightarrow NAD(P)H a 340 nm.

El nivel de LDL modificada con malondialdehído en la sangre se puede medir mediante un método de ELISA en sándwich usando un anticuerpo monoclonal para LDL modificada con malondialdehído y un anticuerpo monoclonal anti-apo B.

El nivel de homocisteína total en la sangre se puede cuantificar mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

El nivel de proteína C-reactiva en la sangre se puede medir mediante inmuno-nefelometría de látex. Es decir, una partícula de látex a la que se adsorbe un anticuerpo anti-CRP se hace reaccionar con una muestra para causar una reacción de aglutinación a través de una reacción antígeno-anticuerpo, y a continuación se mide un cambio en la absorbancia a 572 nm.

Dado que la glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína total y proteína C reactiva están implicadas en la enfermedad relacionada con el estilo de vida tal como se ha descrito anteriormente, los niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína total y proteína C reactiva en la sangre pueden ser un índice de un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre la enfermedad relacionada con el estilo de vida. Por ejemplo, siempre que el nivel normal glucemia en ayunas sea de 70 mg/dl a 109 mg/dl, si el nivel de glucemia en ayunas de un sujeto supera los 110 mg/dl, otras pruebas tales como la medición de los niveles de glucosa posprandial, 75-g, los valores de OGTT de 2 horas y la proteína glucada se realizan adicionalmente para determinar si el sujeto es un paciente diabético. Asimismo, se ha notificado que un nivel de LDL modificada con malondialdehído referencial normal es de 58,8 \pm 17,9 U/l, y que los pacientes con arteriopatía coronaria exhibieron niveles más altos (113,4 \pm 49,1 U/l) que los pacientes en un grupo control (85,2 \pm 22,5 U/l) (Referencia 1). Asimismo, se ha notificado que un nivel de homocisteína total normal es de 3,7 nmol/ml a 13,5 nmol/ml, y que la tasa de mortalidad por arteriopatía coronaria es alta en pacientes que tienen un nivel de homocisteína en plasma total igual o superior a 15 nmol/ml, en comparación con los pacientes que tienen un nivel de homocisteína en plasma total de menos de 15 nmol/ml (Referencia 2). Un nivel normal de proteína C reactiva, basándose en el cual se determina la presencia o ausencia de una infección, es igual o inferior a 0,30 mg/dl. La CRP se usa normalmente como un índice de inflamación, tal como una infección. En los últimos años, se ha desarrollado PCR de alta sensibilidad como un índice de enfermedad aterosclerótica crónica, y un nivel de 0,1 mg/dl se establece como un nivel de corte de arteriopatía coronaria (Referencia 3).

Referencia 1: "Development and clinical evaluation of MDA-LDL measurement system", 13^a reunión de la Society of Analytical Bio-Science, SANEKATA, Kazuhiro y col.

Referencia 2: "Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease", N Engl J Med, vol. 337, n.º 4, págs. 230-6, 1997, Nygard O et.

Referencia 3: "High sensitive C-reactive protein: hs-CRP", Thrombosis and Circulation, vol. 12, n.º 4, 2004, TAKAHASHI, Hakuo

Por consiguiente, la composición de la presente invención puede usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad relacionada con el estilo de vida, que es diabetes mellitus, arteriosclerosis o síndrome metabólico. La composición de la presente invención se puede administrar a una persona que tiene o muy propensa a tener dicha enfermedad relacionada con el estilo de vida. La composición de la presente invención se puede administrar a una persona que tiene o muy propensa a tener dicha enfermedad relacionada con el estilo de vida en una dosis de una unidad de dosificación por día. La composición de la presente invención se puede administrar por vía oral o a través de un tubo.

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá específicamente con referencia a los ejemplos. Debe observarse que los ejemplos se proporcionan para describir la presente invención, no para limitar el alcance de la presente invención.

[Ejemplo de preparación 1] Preparación de la composición

Se preparó una composición que contenía diversos tipos de componentes en un líquido de zumo de fruta que contenía un extracto de arándano. Una botella de la composición (125 ml) contiene 300 µg de vitamina A, 3,0 mg de vitamina B₁, 3,0 mg de vitamina B₂, 5,0 mg de vitamina B₆, 10 µg de vitamina B₁₂, 500 mg de vitamina C, 15 mg de niacina, 800 µg de ácido fólico, 5,0 µg de vitamina D₃, 20 mg de vitamina E, 50 µg de biotina, 10 mg de ácido pantoténico, 10 mg de cinc, 80 mg de calcio, 7,5 mg de fósforo, 30 mg de sodio, 40 mg de potasio, 50 µg de selenio, 30 µg de cromo, 30 mg de ácido α-lipoico y 2 g de galacto-oligosacárido.

10 [Ejemplo 1] Utilidad de la composición

Objetivo: Solicitar a pacientes en terapia de ejercicio que tenían o que eran muy propensos a tener una enfermedad relacionada con el estilo de vida que consuman la composición para verificar la utilidad de la composición preparada en el ejemplo de preparación 1.

15 Pacientes a tratar: pacientes que tienen o muy propensos a tener una enfermedad relacionada con el estilo de vida que visitaban un hospital como pacientes ambulatorios en la prefectura de Ibaraki y que recibían una terapia de ejercicios (independientemente de la edad y el sexo pero limitados a pacientes sin obstrucción gastrointestinal). Al llevar a cabo el presente estudio, los pacientes fueron completamente informados de los contenidos del estudio, y se obtuvo voluntariamente su consentimiento por escrito para el estudio.

25 Método de estudio: se solicitó a los pacientes de los que se obtuvo el consentimiento que bebieran una botella de la composición preparada en el ejemplo de preparación 1 (125 ml/botella) por día, y su sangre se recogió al inicio, después de un mes, después de dos meses y después de tres meses. Los elementos de evaluación incluían, además de la medición física del cuerpo antes y después de la administración, presión sanguínea, análisis bioquímico de la sangre, índice nutricional, cantidad de oxígeno activo producido, consumo máximo de oxígeno, grado de arteriosclerosis (CAVI), análisis general de orina y síntomas subjetivos. Los pacientes tomaron medicamentos como de costumbre durante el período de estudio, pero se les solicitó evitar el uso de suplementos que contuvieran grandes cantidades de vitaminas y oligoelementos. Cabe señalar que no se impuso ninguna restricción al consumo de comidas.

30 Agrupamiento: Los pacientes se asignaron aleatoriamente a cualquiera de dos grupos, a saber, un grupo en el que se iba a consumir la composición preparada en el ejemplo de preparación 1 (un grupo de administración) o un grupo en el que no se iba a consumir la composición (un grupo de no administración), mediante el "método del sobre". Los 35 pacientes en el grupo de no consumo consumieron 125 ml de un zumo de arándanos de control, de 46 kcal, sin vitaminas ni oligoelementos (un producto interno: fabricado para el ensayo controlado).

Elementos de evaluación antes y después de la administración:

- 40 1) Examen hematológico
 Albúmina, recuento de eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos, recuento de plaquetas, proteínas totales, glucemia en ayunas, HbA_{1c}, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, bilirrubina total, bilirrubina directa, AST, ALT, γ-GTP, Al-P, LDH, colinesterasa, NUS, creatinina, ácido úrico, Na, K, Ca, Cl, CRP, adiponectina, ADMA, LDL oxidada y homocisteína total
- 45 2) Pruebas especiales
 La cantidad de oxígeno activo producido, la absorción máxima de oxígeno y el grado de arteriosclerosis (CAVI)
- 3) Análisis general de orina
 Proteína, glucosa y urobilinógeno
- 50 4) Examen físico
 IMC (peso corporal y altura), temperatura corporal, presión sanguínea y pulso
- 5) Síntomas subjetivos
 Apetito, sensación de aumento de tamaño del abdomen, vómitos, diarrea, estreñimiento y similares

55 Calendario de evaluación: los síntomas subjetivos y el cumplimiento terapéutico de la composición se verificaron diariamente y se registraron en una revista. La evaluación de los elementos que requieren la recogida de sangre y orina se realizó un total de cuatro veces, una al inicio del estudio, y a continuación una vez al mes a partir de ese momento. El peso corporal se midió en la fecha de la recogida de sangre.

60 Garantía de seguridad: un investigador garantizó cuidadosamente la seguridad de los sujetos al realizar la observación y el examen necesarios y apropiados mientras los sujetos participaban en el estudio. Asimismo, para evaluar objetivamente la información sobre eficacia y seguridad recopilada en el presente estudio desde puntos de vista éticos y científicos, el presente estudio fue revisado por un comité de revisión institucional.

65 El número de casos: veinte casos en cada grupo (un total de 40 casos)
 Periodo de ensayo: De julio de 2006 a agosto de 2007

Criterios de terminación:

1) Finalización: La participación en el estudio finalizó tres meses después del inicio del estudio.

5 2) Interrupción: la participación en el estudio se suspendió en cualquiera de los siguientes casos. La reanudación de la participación se dejó a discreción de un médico a cargo.

(1) En el caso cuando se desarrolla un acontecimiento adverso/reacción adversa grave.

(2) En el caso en que el paciente o la familia del paciente deseaban interrumpir la participación en el estudio.

10

(3) En cualquier otro caso cuando el médico a cargo decidió que la participación debía suspenderse.

Resultados: Los resultados obtenidos de este modo se muestran en las figuras 1 a 4. Se observaron diferencias significativas con respecto al nivel de glucemia en ayunas, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína total y proteína C reactiva (CRP) entre el grupo en el que se consumió la composición y el grupo en el que no se consumió la composición.

15

No se observó ninguna diferencia significativa con respecto a los elementos de evaluación distintos de los elementos anteriores entre el grupo en el que se consumió la composición y el grupo en el que no se consumió la composición.

Aplicabilidad industrial

20

La composición de presente invención puede usarse para reducir el nivel o niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína total y proteína C reactiva en la sangre y, por lo tanto es útil para el tratamiento y la profilaxis de una enfermedad relacionada con el estilo de vida, que es diabetes mellitus, arteriosclerosis o síndrome metabólico.

25

REIVINDICACIONES

1. Uso de vitamina B₁₂, vitamina B₆, ácido fólico, cinc, selenio, vitamina C, vitamina E, ácido α -lipoico, cromo, vitamina B₂, vitamina B₁, niacina, ácido pantoténico, vitamina A (equivalente de retinol), vitamina D₃ y biotina para la producción de una composición para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus, arteriosclerosis o síndrome metabólico, en el que la composición reduce los niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y proteína C-reactiva en la sangre, y la composición comprende, por unidad de dosificación, 10 \pm 2 μ g de vitamina B₁₂, 5 \pm 1 mg de vitamina B₆, 800 \pm 160 μ g de ácido fólico, 10 \pm 2 mg de cinc, 50 \pm 10 μ g de selenio, 500 \pm 100 mg de vitamina C, 20 \pm 4 mg de vitamina E, 30 \pm 6 mg de ácido α -lipoico, 30 \pm 6 μ g de cromo, 3 \pm 0,6 mg de vitamina B₂, 3 \pm 0,6 mg de vitamina B₁, 15 \pm 3 mg de niacina, 10 \pm 2 mg de ácido pantoténico, 300 \pm 60 μ g de vitamina A (equivalente de retinol), 5 \pm 1 μ g de vitamina D₃, y 50 \pm 10 μ g de biotina, y tiene una energía de 46 \pm 9,2 kcal.
2. Una composición para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, arteriosclerosis o síndrome metabólico, en el que la composición reduce los niveles de glucosa, LDL modificada con malondialdehído, homocisteína y proteína C-reactiva en la sangre, y la composición comprende, por unidad de dosificación, 10 \pm 2 μ g de vitamina B₁₂, 5 \pm 1 mg de vitamina B₆, 800 \pm 160 μ g de ácido fólico, 10 \pm 2 mg de cinc, 50 \pm 10 μ g de selenio, 500 \pm 100 mg de vitamina C, 20 \pm 4 mg de vitamina E, 30 \pm 6 mg de ácido α -lipoico, 30 \pm 6 μ g de cromo, 3 \pm 0,6 mg de vitamina B₂, 3 \pm 0,6 mg de vitamina B₁, 15 \pm 3 mg de niacina, 10 \pm 2 mg de ácido pantoténico, 300 \pm 60 μ g de vitamina A (equivalente de retinol), 5 \pm 1 μ g de vitamina D₃, y 50 \pm 10 μ g de biotina, y tiene una energía de 46 \pm 9,2 kcal.
3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además galacto-oligosacárido, potasio, calcio, magnesio y fósforo.
4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende, por unidad de dosificación, 2 \pm 0,4 g de galacto-oligosacárido, 40 \pm 8 mg de potasio, 80 \pm 16 mg de calcio, 3 \pm 0,6 mg de magnesio, y 7,5 \pm 1,5 mg de fósforo.
5. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, que está dispersada en un líquido que puede dosificarse.
6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 5, que tiene un volumen de 125 \pm 25 ml por unidad de dosificación.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición es para administración en una dosis de una unidad de dosificación por día.
8. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que la composición es para administración en una dosis de una unidad de dosificación por día.

Fig. 1

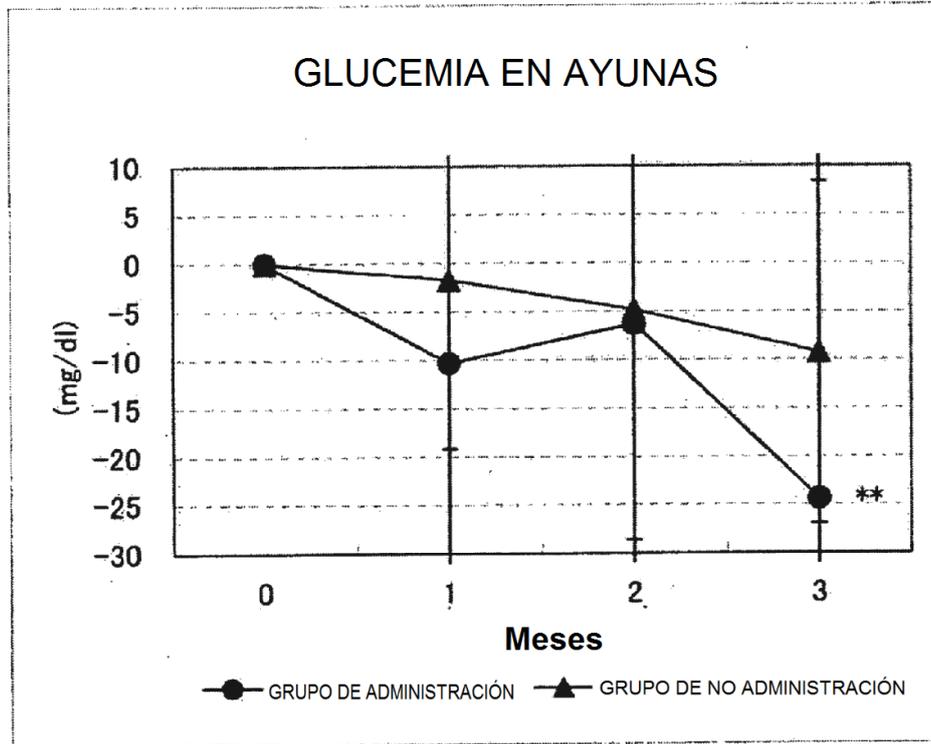


Fig. 2

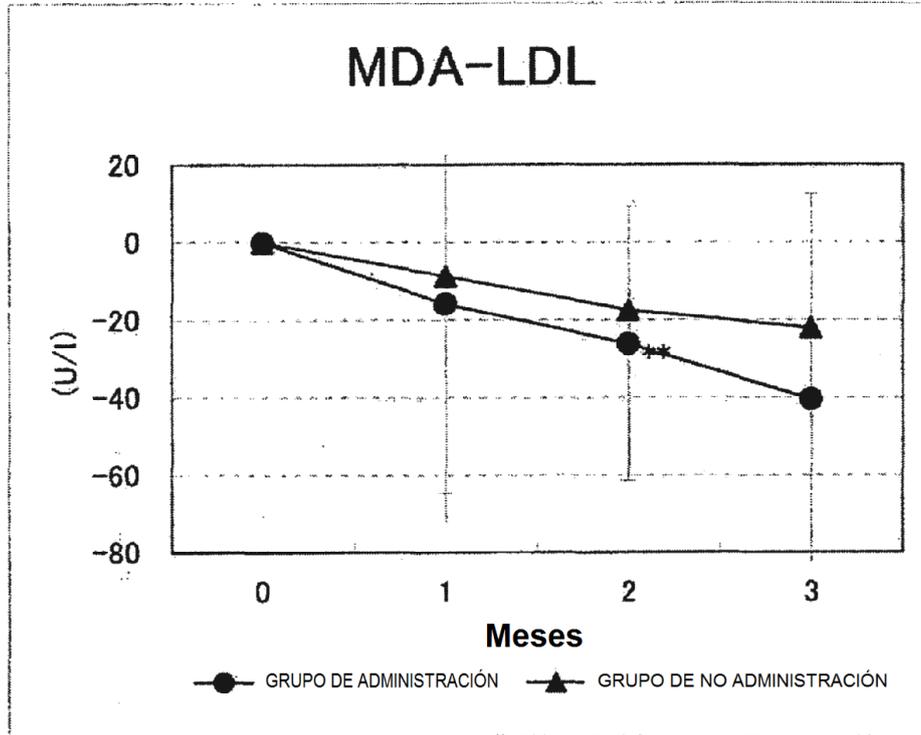


Fig. 3

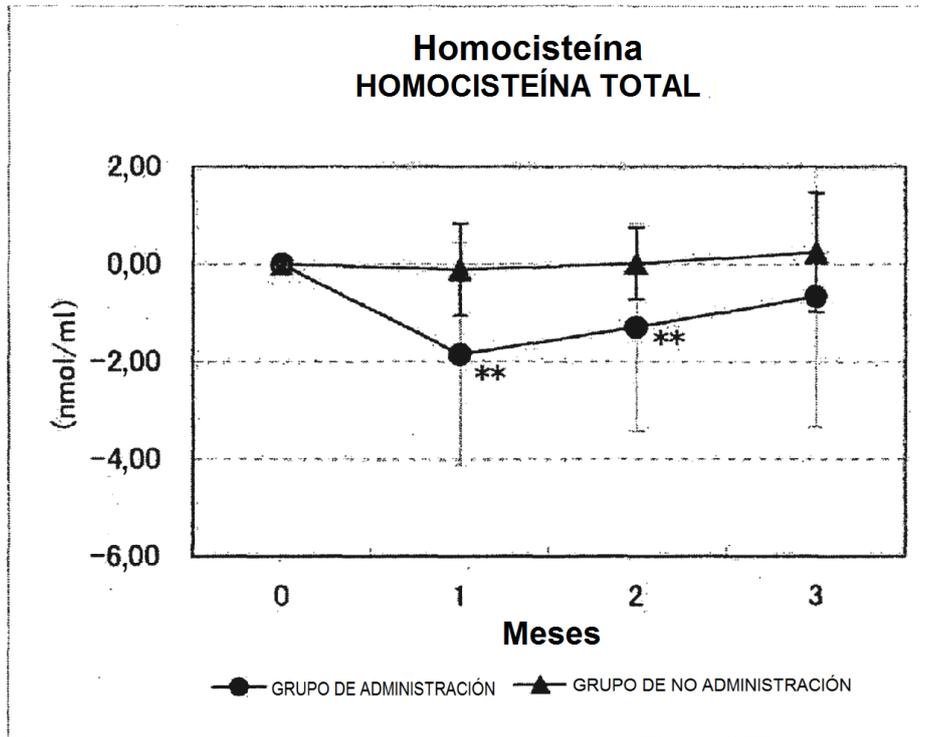


Fig. 4

