

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 935**

51 Int. Cl.:

A61K 31/223 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/4172 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2006 E 06739315 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1863472**

54 Título: **Composición de aminoácidos para mejorar la tolerancia a la glucosa**

30 Prioridad:

21.03.2005 US 663642 P

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

10.05.2013

73 Titular/es:

**ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK
IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:

**MAZER, TERRY;
EDENS, NEILE;
BERGANA, MARTI;
SHEARER, KATI;
WOLF, DAVID y
WALTON, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 402 935 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 de aminoácidos para mejorar la tolerancia a la glucosa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden mezclas de aminoácidos seleccionados y a procedimientos para utilizar las composiciones en individuos que padecen un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes.

10

Antecedente de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono que surge de una producción insuficiente o una sensibilidad reducida a la insulina. En las personas que tienen diabetes, la capacidad normal de las células corporales para usar la glucosa se inhibe, aumentando de esta forma los niveles de azúcar en sangre. Cuanta más glucosa se acumula en la sangre, mayores niveles de azúcar se excretan en la orina. En correspondencia, los síntomas de la diabetes incluyen un aumento en el volumen y frecuencia urinarios, sed, hambre, pérdida de peso y debilidad.

15

20

Existen dos variaciones en la diabetes. La diabetes de Tipo 1 es la diabetes mellitus insulinodependiente, que requiere administración de insulina. En un sujeto paciente con diabetes de tipo 1, el páncreas no secreta insulina y, por tanto, esta debe tomarse mediante inyección o inhalación. La diabetes de Tipo 2 se puede controlar mediante restricciones alimenticias, agentes antihiperlipémicos orales, y/o administración de insulina. La diabetes de Tipo 2 se puede atribuir a una secreción pancreática lenta de insulina y una sensibilidad reducida a la insulina de los tejidos diana.

25

Las complicaciones de la diabetes implican a menudo al sistema cardiovascular, lo que representa la mayoría de las muertes relacionadas con la diabetes. Otras complicaciones graves incluyen la retinopatía diabética, enfermedad renal, neuropatía periférica, y/o infecciones frecuentes.

30

El tratamiento de los individuos afectados por diabetes que son incapaces de producir insulina en sus cuerpos implica la administración regular de insulina mediante inyección o inhalación. La insulina derivada del extracto pancreático de cerdos, ovejas y bueyes se puede usar para este fin, aunque muchos individuos utilizan en la actualidad insulina sintética humana fabricada mediante tecnología de ADN recombinante.

35

Un procedimiento para tratar la diabetes implica regular o limitar la ingesta de calorías e hidratos de carbono, haciendo que el individuo afectado por diabetes siga una dieta restrictiva diseñada para ayudar a alcanzar y mantener el peso corporal normal. Aunque teóricamente eficaz, limitar la ingesta de calorías e hidratos de carbono frecuentemente es difícil, lo que frecuentemente da como resultado una escasa adhesión del paciente al tratamiento.

40

También se usan medicamentos en algunos individuos diabéticos para ayudar a mantener los niveles de glucosa en sangre en intervalos objetivo aceptables. Estos medicamentos, de la forma más típica, estimulan la liberación de insulina por el páncreas, potencian la capacidad del cuerpo para usar la insulina, y/o disminuyen la producción de glucosa por el hígado. Sin embargo, estos medicamentos tienen límites porque cada uno de ellos tiene efectos secundarios limitantes, ninguno de ellos es adecuado para individuos no diabéticos, y los diferentes medicamentos frecuentemente pierden su eficacia en muchos individuos tras un uso prolongado.

45

Resumen de la invención

50

La presente invención se dirige a composiciones y a procedimientos para usar dichas composiciones en el tratamiento de individuos afectados por un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes. La presente invención se basa en el descubrimiento de que la administración de determinadas combinaciones de aminoácidos, en cantidades definidas y/o relaciones ponderales, da como resultado una respuesta glucémica sorprendentemente plana en respuesta a la carga de hidratos de carbono.

55

Un aspecto de la presente invención incluye composiciones que comprenden isoleucina, leucina, valina, cisteína, y metionina, con relaciones en peso entre isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina, independientemente de al menos 10:1.

60

Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones para usar en el tratamiento de individuos afectados por un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes, donde dichas composiciones comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal de isoleucina; de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal de leucina; de 0,001 a mg/kg de peso corporal de valina; de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal de cisteína; and de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal de metionina, y donde las relaciones en peso entre isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina son cada una de forma independiente al menos de 10:1.

65

Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones para usar en el tratamiento de individuos afectados por un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes, donde dichas composiciones comprenden de 10 a 200 mg/kg de peso corporal de isoleucina; de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal de leucina; de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal de valina; de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal de cisteína; y de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal de metionina.

Otro aspecto de la presente invención incluye bebidas bajas en calorías u otros líquidos que comprenden (A) de 2% a 98% de hidratos de carbono, en porcentaje de calorías totales, incluyendo al menos uno de maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, glicerol, isomalt, y lactitol, y (B) de 2% a 98% de una fuente de proteína incluyendo cualquier mezcla de aminoácidos según se ha descrito en el presente documento, tales como aquellas que comprenden isoleucina, leucina, valina, cisteína, y metionina, para relaciones en peso de isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina independientemente de al menos 10:1. Estas bebidas o líquidos tienen un sabor mejorado y son especialmente útiles para tratar individuos afectados por un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a un procedimiento para tratar individuos afectados por un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes, donde el procedimiento comprende administrar a dichos individuos una cantidad eficaz de las composiciones descritas en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que ilustra cambios en las concentraciones de glucosa con el tiempo en ratas Zucker obesas (modelo de desequilibrio en la tolerancia a la glucosa) tras la administración oral de una solución de control (glucosa) o una solución de ensayo de aminoácidos (con glucosa) de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra cambios en las concentraciones de glucosa con el tiempo en ratas Zucker diabéticas obesas (modelo con diabetes mellitus de Tipo 2) tras la administración oral de una solución de control (glucosa), una solución de isoleucina (con glucosa), o una solución de ensayo de aminoácidos (con glucosa) de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

Figura 3 es un gráfico que ilustra cambios en las concentraciones de glucosa con el tiempo en ratas Zucker obesas (modelo de desequilibrio en la tolerancia a la glucosa) tras la administración oral de una solución de control (glucosa) o una solución de ensayo de aminoácidos (con glucosa) de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones y correspondientes procedimientos de la presente invención están dirigidos a composiciones que contienen mezclas seleccionadas de aminoácidos ramificados y de aminoácidos que contienen azufre. Estos y otros elementos esenciales u opcionales, o las limitaciones de las composiciones y procedimientos de la presente invención se han descrito detalladamente a partir de ahora en el presente documento.

Las composiciones y procedimientos de la presente invención pueden comprender, consistir, o consistir esencialmente en los elementos esenciales y limitaciones de la invención descrita en el presente documento, así como cualesquiera ingredientes adicionales u opcionales, componentes, o limitaciones descritas en el presente documento o que por otra parte sean útiles en una aplicación nutritiva o farmacéutica.

Todos los porcentajes, partes y relaciones usadas en el presente documento son en peso de la composición total, salvo que se especifique de otra forma. Todos los pesos que pertenecen a los ingredientes relacionados están basados en su nivel activo y, por tanto, no incluyen los disolventes o subproductos que puedan estar incluidos en los materiales disponibles en el comercio, salvo que se especifique de otra forma.

Todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente invención deben incluir la correspondiente característica o limitación en plural, y viceversa, salvo que se especifique de otra forma, o el contexto en el que se realiza la cita indica claramente otra cosa.

Todas las combinaciones de procedimientos o etapas de proceso utilizadas en el presente documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden, salvo que se especifique de otra forma, o el contexto en el que se realiza la cita de la combinación indica claramente otra cosa.

Las composiciones y procedimientos de la presente invención también pueden estar prácticamente exentos de cualesquiera ingredientes opcionales descritos en el presente documento. En este contexto, la expresión "prácticamente exento" significa que la composición seleccionada contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, incluyendo cero por ciento en peso de dicho ingrediente opcional.

Forma del producto

5 Las composiciones de la presente invención se pueden formular en cualquier forma de producto conocida o que por otra parte sea adecuada para la administración oral o parenteral. Se prefieren las formas de producto orales, que incluyen cualquier formulación sólida, líquida o en polvo adecuada para utilizar en el presente documento, siempre que dicha formulación permita la administración oral segura y eficaz de los ingredientes esenciales y otros seleccionados a partir de la forma de producto seleccionada.

10 Los ejemplos no limitantes de formas de producto nutritivas sólidas adecuadas para utilizar en el presente documento incluyen productos de aperitivo y de sustitución de comida, incluyendo las formuladas en forma de barras, bastoncitos, galletas, o panes o pasteles u otras mercancías horneadas, líquidos refrigerados, dulces, cereales para el desayuno, sólidos en polvo o granulados u otros materiales en forma particulada, patatas de aperitivo o bocaditos, entradas refrigeradas o calentados en retorta, y así sucesivamente.

15 Los ejemplos no limitantes de formas de producto líquidas adecuadas para utilizar en el presente documento incluyen productos de aperitivo y de sustitución de comida, bebidas frías o calientes, refrescos carbonatados o no carbonatados, zumos, u otras bebidas acidificadas, leche o bebidas de base de soja, batidos, cafés, composiciones para alimentación enteral, y así sucesivamente. Estas composiciones líquidas se formulan de la forma más típica como suspensiones y emulsiones, pero también se pueden formular de cualquier otra manera que sea adecuada, tales como soluciones, geles líquidos y así sucesivamente.

20 Otros ejemplos no limitantes de formas de producto orales adecuadas incluyen composiciones semisólidas o semilíquidas (por ejemplo, pudines, geles), así como formas de producto más convencionales tales como cápsulas, comprimidos, comprimidos ovalados, píldoras, y así sucesivamente. La cantidad de la composición necesaria para proporcionar una cantidad eficaz de la mezcla de aminoácidos definida al usuario diana puede estar contenida en una o más de una pluralidad de formas farmacéuticas individuales, por ejemplo, en un comprimido o una pluralidad de comprimidos.

30 Para formas de producto tales como pastillas para chupar, comprimidos (por ejemplo masticables, recubiertos, etc.) pastas, o geles, la mezcla de aminoácidos se puede formular a concentraciones comprendidas de la forma más típica de 5 a 50%, incluyendo de 15 a 33%, y también incluyendo de 15 a 25%, en peso de la forma de producto, siempre en combinación con vehículos u otros ingredientes tales como hidratos de carbonos, acidulantes, aromatizantes y colorantes. Los hidratos de carbono de estas formas de producto contienen preferentemente un azúcar no reductor, cuyas concentraciones pueden estar comprendidas de 5 a 100% en peso de los hidratos de carbono. Los ejemplos no limitantes de acidulantes en estas realizaciones incluyen ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, o combinaciones de los mismos, para potenciar la salivación y proporcionar enmascaramiento del sabor para las notas amargas o a caldo de los aminoácidos.

Mezcla de aminoácidos

40 Las composiciones de la presente invención comprenden una mezcla selecta de aminoácidos ramificados y aminoácidos que contienen azufre, los primeros de los cuáles incluyen valina (VAL), leucina (LEU), e isoleucina (ILE), y los segundos de los cuáles incluyen cisteína (CYS) y metionina (MET).

45 Las composiciones de la presente invención por tanto incluyen una mezcla de aminoácidos de al menos isoleucina, leucina, valina, cisteína, y metionina, cuya cantidad deberá ser suficiente para proporcionar un tratamiento eficaz para al menos uno de desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes.

50 En una realización de la presente invención, la composición contiene de aproximadamente 1,0 a 200 mg/kg de peso corporal de isoleucina; de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal de leucina; de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal de valina; de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal de cisteína; y de 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal de metionina. El peso corporal se refiere al peso corporal del sujeto o del paciente sujeto al que se administra la composición.

55 En otra realización de la presente invención, la composición contiene de 120 a 180 mg/kg de peso corporal de isoleucina; de 0,25 a 7,5 mg/kg de peso corporal de leucina; de 0,25 a 7,5 mg/kg de peso corporal de valina; de 0,25 a 7,5 mg/kg de peso corporal de cisteína; y de 0,2 a 5 mg/kg de peso corporal de metionina.

60 En otra realización de la presente invención, la composición contiene de 130 a 170 mg/kg de peso corporal de isoleucina; de 0,5 a 5 mg/kg de peso corporal de leucina; de 0,5 a 5 mg/kg de peso corporal de valina; de 0,5 a 5 mg/kg de peso corporal de cisteína; y de 0,3 a 3 mg/kg de peso corporal de metionina.

La cantidad de aminoácidos para usar en las mezclas seleccionadas también se puede caracterizar por una relación en peso entre los aminoácidos ramificados y los aminoácidos que contienen azufre de al menos 10:1, incluyendo al menos 50: 1, y también incluyendo al menos 100:1, y también incluyendo de 500:1 a 10:1.

65

La cantidad de aminoácidos para usar en las mezclas seleccionadas también se puede caracterizar por otras relaciones en peso de aminoácidos que finalmente contribuyan a la eficacia del tratamiento de al menos uno de desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes.

5 En una de estas realizaciones de la presente invención, la composición tiene relaciones en peso de isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina independientemente de al menos 10:1.

10 En otra realización, la relación en peso de al menos uno (tal como al menos dos de, al menos tres de, al menos cuatro de, y todo de) de isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina, es al menos 50: 1, incluyendo al menos 100:1 y también incluyendo de 50:1 a 500:1.

15 Los aminoácidos individuales para usar en las composiciones y procedimientos de la presente invención se pueden derivar, o proceden de cualquier fuente de aminoácidos convencional o por otra parte conocida, incluyendo ésteres de aminoácido o derivados acilados, aminoácidos salificados con bases orgánicas o inorgánicas. Las formas esterificadas frecuentemente se derivan de alcoholes de cadena lineal o ramificada, mientras que las formas salificadas frecuentemente incluyen clorhidratos, sulfatos, acetatos, glutamatos, y así sucesivamente.

20 Los aminoácidos individuales utilizados en la mezcla de aminoácidos de la presente invención incluyen aminoácidos químicamente discretos no unidos a ninguna proteína ni otra estructura polipeptídica. Aunque menos preferidos, los aminoácidos también puede proceder de polipéptidos sintéticos que proporcionan la cantidad necesaria y/o las relaciones en peso de los aminoácidos en la mezcla definida. Aunque las composiciones pueden adicionalmente comprender proteínas naturales o intactas, o incluso fragmentos de polipéptido de las mismas, los aminoácidos de dichas proteínas o segmentos no se tienen en cuenta en la determinación de la selección de aminoácidos necesarios, incluyendo cantidades y/o relaciones en peso, en la mezcla de aminoácidos según se ha definido en el
25 presente documento.

30 Los aminoácidos de la mezcla definida pueden estar en configuración L o R, o una mezcla de los mismos, aunque la mayoría de aminoácidos para usar en la formulación tendrán de forma típica la configuración L. Los aminoácidos usados en el presente documento están comercialmente disponibles de numerosos proveedores de materiales diferentes, incluyendo Sigma-Aldrich Corporation, con sede comercial en 3050 Spruce Street, St. Louis, Missouri.

35 Si una composición de la presente invención está en forma líquida, de la forma más típica como líquido oral o bebida, o después de que una realización en polvo se haya reconstituido a una composición líquida oral, el pH de la composición líquida es adecuado para la administración adecuada a un sujeto, tal como mediante administración oral. En una de estas realizaciones en forma líquida, la composición tiene un pH de 2,5 a 8,0, incluyendo de 2,7 a 7,0, y también incluyendo de 3,0 a 5,5, y también incluyendo de 3,0 a 5,0.

40 Las composiciones de la presente invención también pueden comprender además uno o más aminoácidos suplementarios, cuyos ejemplos no limitantes incluyen ácido aspártico (ASP), treonina (THR), serina (SER), ácido glutámico (GLU), prolina (PRO), glicina (GLY), alanina (ALA), tirosina (TYR), histidina (HIS), lisina (LYS), arginina (ARG), metionina (MET), triptófano (TRY), fenilalanina (PHE), y combinaciones de los mismos. Las composiciones pueden contener una cantidad suficiente de uno o más (tal como al menos 2 o más, y al menos 5 o más) aminoácidos suplementarios para contribuir a proporcionar un tratamiento para al menos uno de desequilibrio en la tolerancia a la glucosa y diabetes.
45

50 En una realización de la presente invención, la composición contiene uno o más de 0,01 a 30 mg/kg (incluyendo de 1 a 30 mg/kg y también incluyendo de 5 a 20 mg/kg) de peso corporal de cada uno de ácido aspártico y ácido glutámico; de 0,001 a 10 mg/kg (incluyendo de 0,1 a 10 mg/kg y también incluyendo de 0,5 a 5 mg/kg) de peso corporal de cada uno de treonina, serina, prolina, histidina, y lisina; y de 0,001 a 20 mg/kg (incluyendo de 0,1 a 20 mg/kg y también incluyendo de 1 a 10 mg/kg) de peso corporal de cada uno de glicina, alanina, tirosina, arginina, y triptófano.

55 En algunos casos, las composiciones de la presente invención contienen poco o nada de fenilalanina. Por ejemplo, la composición puede contener menos de 10 mg/kg de peso corporal de fenilalanina o menos del 5% en peso. En otra realización, la composición contiene menos de 5 mg/kg de peso corporal de fenilalanina. En otra realización más, la composición contiene cero o menos del 1 mg/kg de peso corporal de fenilalanina.

Macronutrientes

60 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más macronutrientes diferentes incluyendo una fuente de grasa, una fuente de hidratos de carbono, y una fuente de proteína, todos adicionalmente a la mezcla de aminoácidos definida en el presente documento.

65 Los macronutrientes opcionales combinados con el resto de ingredientes esenciales o adicionales puede proporcionar hasta 1000 kcal de energía por ración o dosis, incluyendo de 25 kcal a 900 kcal, también incluyendo de 75 kcal a 700 kcal, también incluyendo de 100 kcal a 500 kcal, también incluyendo de 150 kcal a 400 kcal, y también

incluyendo de 200 kcal a 300 kcal, por ración o dosis, preferentemente en forma de una ración o dosis única no dividida.

5 Muchas fuentes diferentes y tipos de proteínas, lípidos e hidratos de carbono son conocidos y se pueden utilizar en los diferentes productos descritos en el presente documento, siempre que los nutrientes seleccionados sean seguros y eficaces para la administración oral, y sean compatibles con los ingredientes esenciales y adicionales.

10 Los hidratos de carbono adecuados para usar en las composiciones de la presente invención pueden ser simples, complejos, o variaciones y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de hidratos de carbono adecuados incluyen almidones o almidón de maíz hidrolizados o modificados, maltodextrina, polímeros de glucosa, sacarosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, hidratos de carbono derivados de arroz, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz con alto contenido en fructosa, oligosacáridos no digeribles (por ejemplo, fructooligosacáridos), fibra soluble o insoluble, miel, alcoholes azucarados (por ejemplo, maltitol, eritritol, sorbitol), y combinaciones de los mismos.

15 Las proteínas adecuadas para usar en las composiciones de la presente invención, además de la mezcla de componente de aminoácidos según se ha descrito en el presente documento, incluyen proteínas o una fuente de proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas, que se pueden derivar de cualquier fuente conocida o que por otra parte sea adecuada como la leche (por ejemplo, caseína, suero), animal (por ejemplo, carne, pescado), cereal (por ejemplo, arroz, maíz), vegetal (por ejemplo, soja), o combinaciones de los mismos.

20 Las grasas adecuadas para usar en las composiciones de la presente invención incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo con alto contenido en ácido oleico, aceite de MCT (triglicéridos de cadena intermedia), aceite de girasol, aceite de girasol con alto contenido en ácido oleico, aceites de palma y de almendra de palma, oleína de palma, aceite de canola, aceites marinos, aceites de semilla de algodón, y combinaciones de los mismos.

30 La concentración y cantidad de grasa, proteína e hidratos de carbono en las composiciones de la presente invención puede variar considerablemente dependiendo de la forma de producto particular (por ejemplo, sólida, líquida, en polvo) y la otras diferentes formulaciones y necesidades dietarias objetivos. Estos macronutrientes se formulan de la manera más típica en cualquiera de los diferentes intervalos (realizaciones A-D) descritos en la siguiente tabla.

Nutrientes	Realizaciones nutritivas			
	A	B	C	D
Hidrato, % de calorías totales	0-98	2-96	10-75	30-50
Grasa, % de calorías totales	0-98	2-96	20-85	35-55
Proteína, % de calorías totales	0-98	2-96	5-70	15-35

35 Otros componentes opcionales

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además otros componentes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas, estéticas o de procesamiento de los productos, o sirven como componentes farmacéuticos o nutritivos adicionales cuando se usa en la población diana. Muchos de estos productos opcionales son conocidos o bien son por otra parte adecuados para uso en un alimento médico u otros productos nutritivos o formas farmacéuticas, y puede también utilizarse en las composiciones en el presente documento, siempre que dichos ingredientes opcionales sean seguros para administración oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y resto de ingredientes de la forma de producto seleccionada.

45 Los ejemplos no limitantes de dichos ingredientes opcionales incluyen conservantes, antioxidantes, agentes emulsionantes, tampones, principios activos farmacéuticos, nutrientes adicionales según se ha descrito en el presente documento, colorantes, aromas, agentes espesantes y estabilizantes, agentes emulsionantes, lubricantes, y así sucesivamente.

50 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además un agente edulcorante, preferiblemente incluyendo al menos un alcohol azucarado tal como maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, isomalt, y lactitol, y también incluyendo preferentemente al menos un edulcorante artificial o de alta potencia como acesulfame K, aspartame, surculosa, sacarina, stevia, y tagatosa. Estos agentes edulcorantes, especialmente como una combinación de un alcohol azucarado y un edulcorante artificial, son especialmente útiles en la formulación de las realizaciones de bebidas líquidas de la presente invención para que tengan un perfil de sabor deseables. Estas combinaciones de edulcorantes son especialmente eficaces para enmascarar sabores indeseables a veces asociados con la adición de aminoácidos a una bebida líquida. Las concentraciones de alcohol azucarado opcionales en la bebida pueden estar en un intervalo desde al menos 0,01 %, incluyendo de 0,1 % a 10%, y también incluyendo de 1% a 6%, en peso de la bebida. Las concentraciones de edulcorante artificial opcional pueden estar

en un intervalo de 0,01 %, incluyendo de 0,05% a 5%, también incluyendo de 0,1 % a 1,0%, en peso de la bebida.

5 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además cualquiera de una variedad de otras vitaminas o nutrientes relacionados, cuyos ejemplos no limitantes incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, carotenoides (por ejemplo, beta-caroteno, zeaxantina, luteína, licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.

10 Las composiciones pueden comprender además cualquiera de una variedad de otros minerales adicionales, cuyos ejemplos no limitantes incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, cinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloruro, y combinaciones de los mismos.

Bebida o líquido con bajo contenido en calorías

15 Las composiciones de la presente invención incluyen bebidas bajas en calorías u otros líquidos para enmascarar, o minimizar por otra parte el sabor indeseable asociado con la mezcla de aminoácidos descritas en el presente documento.

20 Estas bebidas o líquidos con bajo contenido en calorías incluye aquellas realizaciones que comprenden de 2% a 98% de una fuente de proteína, en porcentaje de calorías totales, incluyendo cualquiera de las mezclas de aminoácidos según se han descrito en el presente documento, tales como aquellas que comprenden isoleucina, leucina, valina, cisteína, and metionina, para relaciones en peso de isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, and isoleucina y metionina independientemente de al menos 10:1; y de 2% a 98% hidratos de carbono, en porcentaje de calorías totales, incluyendo al menos uno de maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, glicerol, isolmalt, y lactitol; donde el líquido nutritivo tiene un pH de 2,5 a 8,0, preferentemente de 2,5 a 4,6, y una densidad calórica de 8,1 kcal/100 ml a 40 kcal/100ml, incluyendo de 16 kcal/100 ml a 32 kcal/100ml.

25 Estas bebidas o líquidos con bajo contenido en calorías incluyen preferentemente eritritol, cuyas concentraciones pueden estar en un intervalo de 0,1 a 10%, incluyendo de 1 a 5%, y también incluyendo de 1,5 a 3%, todo en peso de la bebida o el líquido.

30 Estas bebidas o líquidos con bajo contenido en calorías incluyen preferentemente al menos un agente edulcorante adicional, algunos ejemplos no limitantes de los cuales incluyen acesulfame K, aspartame, sucralosa, sacarina, stevia, y tagatosa.

35 Estas bebidas o líquidos con bajo contenido en calorías pueden comprender además uno cualquiera o más de otros ingredientes opcionales o adicionales según se ha descrito en el presente documento.

Fabricación

40 Las composiciones de la presente invención se pueden preparar por cualquier procedimiento de fabricación eficaz o por otra parte eficaz para preparar la forma de producto seleccionada. Muchas de estas técnicas son conocidas para cualquier forma de producto tales como líquidos nutritivos o barras nutritivas, y se pueden aplicar fácilmente por un experto en la técnica a los productos nutritivos descritos en el presente documento.

45 Las composiciones de la presente invención también se pueden preparar mediante cualquier técnica de fabricación conocida o por otra parte eficaz para preparar la las diferentes formas de producto farmacéutico. Muchas de estas técnicas son conocidas para cualquier producto farmacéutico dado, tal como cápsulas, comprimidos, líquidos, y así sucesivamente, y se pueden aplicar fácilmente por un experto en la técnica a las composiciones descritas en el presente documento.

50 Como formulación líquida básica, las composiciones de la presente invención se pueden preparar disolviendo cada uno de los aminoácidos seleccionados en agua o en una disolución de ácido diluido, y después combinando las diferentes disoluciones de aminoácidos para formar una realización líquida de la presente invención.

55 Como formulación sólida, básica, las composiciones de la presente invención se pueden preparar combinando las diferentes formas pulverulentas de los aminoácidos seleccionados, junto con cualquier material de formación de comprimidos u otros vehículos, y a continuación mezclando en seco los polvos antes de procesarlos en la forma de producto sólido deseado, por ejemplo, comprimido, cápsula, comprimido ovalado, y así sucesivamente.

60 En otra realización, las composiciones de la presente invención se pueden formular como líquido nutritivo, incluyendo un zumo o leche o líquido de tipo soja, que comprenden la mezcla de aminoácidos seleccionados. Dicha realización se puede preparar formando en primer lugar una mezcla de aceite y fibra que contiene todos los aceites de la formulación, cualquier emulsionante, fibra y vitaminas liposolubles. Suspensiones adicionales (de forma típica una suspensión de hidratos de carbono y dos suspensiones de proteínas) se preparan por separado mezclando los hidratos de carbono y los minerales junto con la proteína y agua. A continuación, las suspensiones se mezclan junto

con la mezcla de aceite. La mezcla resultante se homogeniza, se procesa térmicamente, se normaliza con cualquier vitamina hidrosoluble, se aromatiza, y finalmente el líquido se esteriliza, o se rellena asépticamente, o se seca para producir un polvo.

- 5 Otras formas de producto, como barritas nutritivas, se pueden fabricar, por ejemplo usando tecnología de extrusión en frío como se conoce y se ha descrito en la técnica de fabricación de barritas. Para preparar este tipo de composiciones, de forma típica todos los componentes pulverulentos se mezclan en seco entre sí, lo que de forma típica incluye la mezcla de aminoácidos y proteínas, premezclas de vitaminas, algunos hidratos de carbonos, y así sucesivamente. Los componentes liposolubles se combinan a continuación entre sí y se mezclan con las premezclas pulverulentas. Finalmente, cualesquiera componentes líquidos se mezclan a continuación en la composición, formando una composición o masa de tipo plástico. La masa de tipo plástico resultante se puede conformar a continuación, sin que se produzcan cambios físicos o químicos adicionales, mediante conformación o extrusión en frío, donde la masa plástica se fuerza a una presión relativamente baja a través de una matriz, que confiere la forma deseada. El exudato resultante, se corta a continuación en una posición adecuada para dar productos del peso deseado. Si se desea, el producto crónico se corta a continuación, para potenciar la aceptabilidad, y se envasa para la distribución.

20 Las realizaciones nutritivas sólidas de la presente invención también se pueden fabricar mediante una aplicación horneada o extrusión calentada para producir formas de producto sólidas tales como cereales, galletas, crackers, y otras formas de producto similares. Algo conocido en las técnicas de fabricación en nutrición es la capacidad de seleccionar uno de los muchos procedimientos de fabricación conocidos o que sean aplicables por otra parte para producir el producto final deseado.

25 Las composiciones de la presente invención pueden, por supuesto, fabricarse mediante otras técnicas que sean conocidas o que sean aplicables por otra parte no específicamente descritas en el presente documento que no se alejen del espíritu y el alcance de la presente invención. Las presentes realizaciones deben considerarse, por tanto, en todo momento como ilustrativas y no restrictivas y todos los cambios y equivalentes también quedan incluidos en la descripción de la presente invención. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustrarán adicionalmente las composiciones y procedimientos de la presente invención.

30

Procedimiento de uso

35 Las composiciones de la presente invención se pueden usar en individuos afectados, o que por otra parte tengan riesgo de desarrollar un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes. Estas composiciones también se pueden administrar, sin embargo, a cualquier individuo como fuente nutritiva, especialmente a aquellas personas en las que sea deseable una respuesta glicémica suavizada.

40 Las composiciones y procedimientos de la presente invención se pueden dirigir a cualquier individuo, incluyendo seres humanos y otros mamíferos tales como perros, gatos, roedores, vacas, ovejas, cerdos, cabras, caballos y otros animales ungulados, y así sucesivamente. Las composiciones también se pueden administrar a individuos sanos en riesgo de diabetes de Tipo 2.

45 Las composiciones de la presente invención se pueden administrar antes, durante o después de una ingesta de hidratos de carbono (originados por ejemplo en una comida, bebida o aperitivo) para mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir la respuesta glicémica. En una realización, la administración de la composición de aminoácidos se realiza aproximadamente en la hora posterior al consumo de hidratos de carbono por el sujeto. En otra realización, la administración de la composición de aminoácidos se lleva a cabo en los 30 minutos posteriores al consumo de hidratos de carbono por el sujeto.

50 Las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar la tolerancia a la glucosa, diabetes, obesidad y/o los síntomas y efectos secundarios de la tolerancia a la glucosa, diabetes, y obesidad. Específicamente, las composiciones se pueden usar para tratar la diabetes de Tipo 2, diabetes de Tipo 2 y/o los síntomas de cualquiera de las mismas. Los síntomas y efectos secundarios de la diabetes incluyen uno o más de niveles elevados de glucosa en sangre, hábitos de sueño como el insomnio, nivel general de energía tal como letargia, fuerza, mal peso corporal o aumento del apetito, reflujo, irregularidad, neuropatía estomacal, insuficiencia renal, cardiopatía, ictus y deterioro en la visión.

60 En un aspecto de la invención, la administración de las composiciones de la presente invención a un sujeto necesitado de las mismas después, durante o antes de la ingesta de hidratos de carbono disminuye los niveles de glucosa en sangre en comparación con la ingesta de hidratos de carbono sin la administración de las composiciones de la presente invención. Los niveles de glucosa en sangre se pueden determinar usando sangre completa, plasma sanguíneo o suero sanguíneo. Salvo que se indique de otra forma, los niveles de glucosa en sangre se refieren al análisis realizado en sangre completa. La administración de las composiciones de aminoácidos disminuyen los niveles de glucosa en sangre tras la ingesta de hidratos de carbono (comparada con los niveles de glucosa en sangre tras la ingesta de hidratos de carbono sin administración de las composiciones de aminoácidos) en al menos uno de 3 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 60 minutos ingesta de hidratos de carbono, 90 minutos

65

ingesta de hidratos de carbono y 120 minutos ingesta de hidratos de carbono.

5 En otro aspecto de la invención, la administración de las composiciones de la presente invención a un individuo antes, durante o tras la ingesta de hidratos de carbono disminuye los niveles de glucosa en sangre en comparación con la misma ingesta de hidratos de carbono sin la administración de las composiciones de la presente invención en al menos un 5% en al menos uno de 30 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 60 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 90 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 120 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono.

10 En otro aspecto más de la invención, la administración de las composiciones de la presente invención a un sujeto antes, durante o después de una ingesta de hidratos de carbono disminuye los niveles de glucosa en sangre en comparación con la misma ingesta de hidratos de carbono sin la administración de las composiciones de la presente invención en al menos un 10% en al menos uno de 30 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 60 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 90 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, y 120 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono.

15 En otro aspecto adicional de la invención, la administración de las composiciones de la presente invención a un sujeto antes, durante o después de una ingesta de hidratos de carbono disminuye los niveles de glucosa en sangre en comparación con la misma ingesta de hidratos de carbono sin la administración de las composiciones de la presente invención en al menos un 20% en al menos uno de 30 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 60 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 90 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, y 120 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono.

25 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones específicas de las composiciones y procedimientos de la presente invención, incluyendo algunas técnicas adecuadas para preparar las composiciones. Los ejemplos se proporcionan meramente con fines de ilustración, y no deben tomarse como limitaciones de la presente invención, ya que son posibles muchas variantes de la misma sin alejarse del espíritu y el alcance de la invención.

30 Ejemplos 1-3

35 Los Ejemplos 1-3 ilustran realizaciones de líquidos nutritivos de la presente invención. También se han incluido los correspondientes procedimientos para utilizar las composiciones de acuerdo con los procedimientos de la presente invención. Los ingredientes de cada composición ilustrada se han descrito en la siguiente tabla. Todas las cantidades de ingredientes se han relacionado en kg por 1000 kg de lote de producto, salvo que se indique de otra forma.

40 **Bebida baja en calorías***

Ingrediente		Ejemplo 1 (kg)	Ejemplo 2 (kg)	Ejemplo 3 (kg)
Agua		412,4	412,4	412,4
Ácido fosfórico al 80%		27,49	27,49	27,49
KOH al 45%		8,247	8,247	8,247
Ácido cítrico		0,2749	0,2749	0,2749
Eridex™ (Eritritol)		23,37	23,37	23,37
Maltitol en polvo		12,37	12,37	12,37
Solución de Acesulfame K (10%)		0,5910	0,5910	0,5910
Solución de Sucralosa líquida (25%)		0,5910	0,5910	0,5910
Amino	Isoleucina	16,62	8,31	33,24
Mezcla de aromas	Gystine 2 HCL	0,3111	0,156	0,622
	Metionina	0,05910	0,03	0,118
	Valina	0,1182	0,059	0,236
	Leucina	0,1155	0,058	0,231
	(Total)	(17,22)	8,614	34,447
	Merengue	0,6873	0,6873	0,6873
	Lima nacional	0,5154	0,5154	0,5154
	Limón	0,5154	0,5154	0,5154
	(Total)	(1,718)	(1,718)	(1,718)
Calorías totales: 72,432 kcal/11 oz (23 kcal/100ml)				

ES 2 402 935 T3

Cada una de las realizaciones ilustradas de la presente invención citada en la tabla anterior se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con las siguientes instrucciones de preparación y procesado de lotes.

5 La mezcla de aminoácidos se prepara por procedimientos convencionales en forma de un polvo que comprende cada uno de los aminoácidos identificados. El polvo de aminoácidos se agrega lentamente, con agitación, a un reactor que contiene la cantidad especificada de agua. Una vez los aminoácidos se han dispersado en su totalidad, el pH de la disolución se redujo hasta 2,4 usando una solución de ácido fosfórico al 80%, y a continuación se incrementó hasta 3,2 usando una solución de KOH al 45%.

10 A la mezcla con pH ajustado, se agregan las cantidades especificadas de la premezcla de aromas, ácido cítrico, eritritol, maltitol en polvo, solución de Acesulfame potasio al 10%, y sucralosa líquida, y se deja mezclar completamente. La mezcla resultante se sometió a continuación a una presión de homogeneización mínima, UHT (temperatura ultra elevada), procesamiento a 104°C durante 5 segundos, y a continuación llenado aséptico en caliente en recipientes adecuados a una temperatura de 88-99°C. El pH del producto final es de aproximadamente 15 3,2.

Cada bebida ilustrada tiene relaciones en peso de isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina, de al menos 10:1.

20 Cada una de las bebidas ilustradas se usa para tratar individuos afectados por un desequilibrio en la tolerancia a la glucosa. Cada una se administra, en la hora posterior de la ingesta de un alimento que contiene hidratos de carbono u otro desafío de hidratos de carbono, a dichos individuos, en la medida necesaria para proporcionar 1-200 mg/kg de peso corporal de isoleucina; 0,001-10 mg/kg de peso corporal de leucina; 0,001-10 mg/kg de peso corporal de valina; 0,001-10 mg/kg de peso corporal de cisteína; y 0,001-10 mg/kg de peso corporal de metionina.

25 Los niveles de glucosa en sangre en estos individuos, tras la ingesta de un alimento que contiene hidratos de carbono u otro desafío de hidratos de carbono se redujeron en comparación con los niveles de glucosa en sangre sin la administración de la bebida, en al menos 5-10% en al menos uno de 30 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 60 minutos tras ingesta de hidratos de carbono, 90 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, y 120 30 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono.

Ejemplos 4-6

35 Los Ejemplos 4-6 ilustran las posibles realizaciones de comprimidos de la presente invención. También se han incluido los correspondientes procedimientos para utilizar los comprimidos de acuerdo con los procedimientos de la presente invención. Los comprimidos se han realizados mediante procedimientos bien conocidos en las técnicas de formulación.

Ingrediente	Ejemplo 4		Ejemplo 5		Ejemplo 6	
	Lote de Gm/4100g	Lote de Gm/2 g	Lote de Gm/100g	Lote de Gm/2 g	Lote de Gm/100g	Lote de Gm/2 g
Mezcla de aminoácidos*	25,0	0,5	25,0	0,5	25	0,5
Sucralosa en polvo	0,133	0,00266	0,133	0,00266	0,166	0,00332
Acesulfame K	0,023	0,00046	0,023	0,00046	0,029	0,00058
Aroma a merengue	1,0	0,02	1	0,02	1	0,02
Aroma a lima	0,75	0,015	0,75	0,015	0,75	0,015
Aroma a limón	0,75	0,015	0,75	0,015	0,75	0,015
Fructosa	34,673	0,69346	65,876	1,31752	-	-
Maltitol en polvo	12,135	0,2427	1,214	0,02428	18	0,36
Eritritol	22,536	0,45072	2,254	0,04508	34	0,68
Ácido cítrico	3,0	0,06	3	0,06	3	0,06
Trehalosa	-	-	-	-	17,305	0,3461
Total	100	2				

* Mezcla de aminoácidos del Ejemplo 1

40 Cada uno de los comprimidos ilustrados tiene relaciones en peso de isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina, de al menos 10:1.

Cada uno de los comprimidos ilustrados se utiliza para tratar individuos afectados con desequilibrio de tolerancia a la glucosa. Cada uno se administra, como comprimidos simples o múltiples, en la hora posterior de la ingesta de un alimento que contiene hidratos de carbono u otro desafío de hidratos de carbono, a este tipo de individuos en la medida necesaria para proporcionar 1-200 mg/kg de peso corporal de isoleucina; 0,001-10 mg/kg de peso corporal de leucina; 0,001-10 mg/kg de peso corporal de valina; 0,001-10 mg/kg de peso corporal de cisteína; y 0,001-10 mg/kg de peso corporal de metionina. Una dosis típica es de 25 comprimidos al día tomados oralmente en dosis divididas. Estos comprimidos se pueden tragar enteros o masticarse, pero se mastican de la forma más típica.

Los niveles de glucosa en sangre en estos individuos tras la ingesta de un alimento que contiene hidratos de carbono u otro desafío de hidratos de carbono se redujeron en comparación con los niveles de glucosa en sangre sin la administración de la bebida en al menos 5-10%, en al menos uno de 30 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 60 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 90 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, y 20 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono.

15 Experimento

Los siguientes experimentos se han dirigido a las composiciones de la presente invención, e incluyen la administración de estas composiciones a ratas con desequilibrio en la tolerancia a la glucosa (ratas Zucker obesas) o a ratas con Diabetes mellitus de Tipo 2 (ratas Zucker obesas diabéticas) y la posterior evaluación de la respuesta de glucosa en sangre en cada animal.

20 Experimento 1

Se preparó una fórmula de aminoácidos de ensayo y una de control. El control es una disolución de glucosa al 22,5%. La fórmula de aminoácidos de ensayo se prepara pesando y disolviendo cada uno de los siguientes aminoácidos en tubos independientes: ASP (66,55 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; THR (7,21 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; SER (7,97 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; GLU (102,3 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; PRO (8,6 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; GLY (29,15 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; ALA (33,27 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; CYS (5,28 mg) se disolvió en 1,0 ml 1N HCL; VAL (6,68 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; MET (3,36 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; ILE (7,34 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; LEU (6,58 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; TRY (33,55 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; PHE (20,8 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; HIS (6,9 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; LYS (11,8 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; ARG (34,38 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; TRP (9,46 mg) se disolvió en 1,0 ml of 1 N HCl. Cada aditivo de aminoácido estaba contenido en su propio tubo individual y se mezcló dentro de dicho tubo hasta formar una disolución trasparente.

Entre las diferentes disoluciones de aminoácidos formadas, las disueltas en HCl se combinaron a continuación en un vaso de precipitados de 50 ml, después de lo cual se añadieron 937,5 mg de ILE al matraz y se mezcló hasta disolución. Tras disolución de la ILE, todas las disoluciones de aminoácidos disueltas en agua se añadieron a continuación al matraz, seguido por 25 ml de una disolución de glucosa al 45%. La mezcla que contiene glucosa resultante se agitó hasta estar totalmente mezclada, el pH de la misma se ajustó a continuación a 7,0 +/- 1,0 con una disolución de hidróxido de sodio al 50% (se puede añadir un tampón para estabilizar el pH). La mezcla con el pH ajustado se transfirió a un matraz aforado de 50 ml y se enrasó con agua destilada. La mezcla se transfirió a un matraz provisto de barrita agitadora y se agitó de manera continuada mientras se rellenaban las jeringas.

Las ratas Zucker obesas se recibieron en el animalario al menos una semana antes del ensayo. Se pesó cada una el día anterior al experimento y se asignó a continuación a uno de dos grupos emparejados por peso corporal. Solamente se incluyeron en el estudio ratas que pesaban al menos 300 g. Tras ayuno durante la noche, cada rata se pesó de nuevo, y a continuación recibió una dosis de 8 ml/kg de peso corporal (sonda nasogástrica) con la disolución de control o de aminoácidos de ensayo. A continuación se midieron las concentraciones de glucosa en sangre en la punta de la cola de cada animal a 30, 60, 90 y 120 minutos tras la aplicación de la sonda.

Los datos de este experimento se han resumido en la Figura 1, que muestra que la mezcla de ensayo de aminoácidos, cuando se administró a ratas, redujo significativamente las concentraciones de glucosa en sangre en comparación con el control a los 60 minutos de la aplicación de la sonda.

55 Experimento 2

La fórmula de control (disolución de glucosa al 22,5%) y la fórmula de ensayo de aminoácidos descrita en el Experimento 1 se prepararon y posteriormente se utilizaron en este segundo experimento, junto con una mezcla de isoleucina que se describe a continuación.

En este segundo experimento, se preparó una mezcla de isoleucina a dosis elevada agregando L-isoleucina (1338,7 g) a un matraz de 50 ml seguido por 10 ml de HCl 1 N. El matraz se mezcló hasta disolución y, posteriormente, se agregaron con agitación 25 ml de una disolución de glucosa al 45%. El pH de la mezcla resultante se ajustó a 7,0 (+/- 1,0) con una disolución de hidróxido de sodio al 50% (se puede añadir un tampón para estabilizar el pH). La

mezcla con el pH ajustado se transfirió a un matraz aforado de 50 ml y se enrasó con agua destilada. La mezcla se transfirió a un matraz provisto de barrita agitadora y se agitó de manera continuada mientras se rellenaban las jeringas.

- 5 Las ratas Zucker obesas diabéticas, un modelo de la diabetes de Tipo 2, se recibieron en el animalario al menos una semana antes del ensayo. Se pesó cada una el día anterior al experimento y se asignó a continuación a uno de dos grupos emparejados por peso corporal. Solamente se incluyeron en el estudio ratas que pesaban al menos 300 g. Tras ayuno durante la noche, cada rata se pesó de nuevo, y a continuación recibió una dosis de 8 ml/kg de peso corporal (sonda nasogástrica) con la disolución de control o de aminoácidos de ensayo, o la disolución de isoleucina. A continuación se midieron las concentraciones de glucosa en sangre en la punta de la cola de cada animal a 30, 60, 90 y 120 minutos tras la aplicación de la sonda minutos.

- 15 Los datos de este experimento se han resumido en la Figura 2. Como muestran los datos ilustrado, elevadas dosis de isoleucina (isoleucina solamente) no afectan significativamente las concentraciones de glucosa en sangre mientras que la mezcla de ensayo de aminoácidos disminuyó las concentraciones de glucosa en sangre de manera significativa en comparación con el control a los 60 minutos de la aplicación de la sonda.

Experimento 3

- 20 Para determinar el mínimo de solución de aminoácidos necesaria para mejorar la glucemia, se preparó de la siguiente forma una mezcla de aminoácidos (se pesó cada aminoácido y se colocó en su propio tubo individual): CYS (5,28 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N; VAL (6,68 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; MET (3,36 mg) se disolvió en 1,0 ml de agua; y LEU (6,58 mg) se disolvió en 1,0 ml de HCl 1 N. Cada tubo se mezcló hasta obtener una disolución transparente. En un matraz de 50 ml, se disolvió ILE (927,5 mg) en 10 ml de HCl. Todos los tubos de aminoácidos disueltos en ácido se añadieron al matraz de 50 ml (se usó una pipeta para transferir) y se agitó. Todos los aminoácidos ya disueltos en agua se agregaron a continuación al matraz (transferencia mediante pipeta), seguido por 25 ml de una disolución de glucosa al 45%. La mezcla resultante se agitó hasta estar completamente mezclada. El pH de la mezcla se ajustó hasta aproximadamente 7 con una disolución de hidróxido de sodio al 50%. Se puede añadir un tampón para estabilizar el pH. A continuación, la mezcla se transfirió a un matraz aforado de 50 ml y se enrasó con agua destilada. La mezcla resultante se comparó en el siguiente experimento con una disolución de control de glucosa al 22,5%.

- 35 Las ratas Zucker obesas se recibieron en el animalario al menos una semana antes del ensayo. Se pesó cada una el día anterior al experimento y se asignó a continuación a uno de dos grupos emparejados por peso corporal. Solamente se incluyeron en el estudio ratas que pesaban al menos 300 g. Tras ayuno durante la noche, cada rata se pesó de nuevo, y a continuación recibió una dosis de 8 ml/kg de peso corporal (sonda nasogástrica) con la disolución de control o de aminoácidos de ensayo. A continuación se midieron las concentraciones de glucosa en sangre en la punta de la cola de cada animal a 30, 60, 90 y 120 minutos

- 40 Los datos de este experimento se han resumido en la Figura 3, que muestra que la mezcla de ensayo de aminoácidos (combinación de 5 aminoácidos) disminuyó significativamente las concentraciones de glucosa en sangre en comparación con el control a los 60 minutos de la aplicación de la sonda.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para tratar individuos afectados por diabetes o desequilibrio en la tolerancia a la glucosa, que comprende:
- 5
- isoleucina;
 leucina;
 valina;
 cisteína; y
10 metionina,
- donde las relaciones en peso entre isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina son independientemente al menos 10:1.
- 15 2. La composición de la reivindicación 1 que comprende además al menos uno de:
- ácido aspártico;
 treonina;
 serina;
20 ácido glutámico;
 prolina;
 glicina;
 alanina;
 tirosina;
25 histidina;
 lisina;
 arginina; y
 triptófano.
- 30 3. La composición de la reivindicación 1, donde las relaciones en peso entre isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina son independientemente al menos 100:1.
4. La composición de la reivindicación 1 que tiene relaciones en peso entre los aminoácidos ramificados y los aminoácidos que contienen azufre de al menos 50:1.
- 35 5. La composición de la reivindicación 1 que comprenden menos del 5% en peso de fenilalanina.
6. La composición de la reivindicación 1 que comprende además al menos uno de vitaminas, minerales, hidratos de carbono, y grasa.
- 40 7. La composición de la reivindicación 1 que comprende, en porcentaje de calorías totales, de 10% a 5% de hidratos de carbono, de 20% a 85% de grasa, y de 5% a 70% de proteína.
- 45 8. La composición de la reivindicación 1 donde la composición es un comprimido oral o un líquido oral.
9. El uso de isoleucina, leucina, valina, cisteína, y metionina en la fabricación de una composición para tratar individuos afectados por desequilibrio en la tolerancia a la glucosa o diabetes administrando al individuo una cantidad eficaz de dicha composición, donde la composición tiene relaciones en peso de isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina independientemente de al menos 10:1.
- 50 10. El uso de la reivindicación 9, donde la composición se administra por vía oral.
11. El uso de la reivindicación 9, donde la composición se administra en la hora posterior a la ingesta de hidratos de carbono del individuo.
- 55 12. El uso de la reivindicación 11, donde la administración de la composición al sujeto disminuye los niveles de glucosa en sangre en comparación con los niveles de glucosa en sangre sin la administración de la composición en al menos un 5% en al menos uno de 30 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 60 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, 90 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono, y 120 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono.
- 60 13. El uso de la reivindicación 11, donde la administración de la composición al sujeto disminuye los niveles de glucosa en sangre en comparación con los niveles de glucosa en sangre sin la administración de la composición en al menos un 10% en 60 minutos tras la ingesta de hidratos de carbono.
- 65

14. Un líquido nutritivo, que comprende
- 5 (A) de 2% a 98% de una fuente de proteína, en porcentaje de calorías totales, incluyendo una mezcla de aminoácidos que comprende isoleucina, leucina, valina, cisteína, y metionina, para relaciones en peso de isoleucina y leucina, isoleucina y valina, isoleucina y cisteína, e isoleucina y metionina independientemente de al menos 10:1; y
- (B) de 2% a 98% de hidratos de carbono, en porcentaje de calorías totales, incluyendo al menos uno de maltitol, eritritol, sorbitol, xilitol, manitol, glicerol, isomalt, y lactitol;
- 10 donde el líquido nutritivo tiene un pH de 2,5 a 8,0 y una densidad calórica de 8,1 kcal/100 ml a 40 kcal/100 ml.
15. El líquido nutritivo de la reivindicación 14 donde el pH está en un intervalo de 2,5 a 4,6.
16. El líquido nutritivo de la reivindicación 14 donde la densidad calórica está en un intervalo de: 16 kcal/100 ml a 32 kcal/100 ml.
17. El líquido nutritivo de la reivindicación 14 que comprende además al menos uno de grasa, minerales, y vitaminas.
- 20 18. El líquido nutritivo de la reivindicación 17, donde el líquido comprende, en porcentaje de calorías totales, de 10% a 75% de hidratos de carbono, de 20% a -85% de grasa, y de 5% a 70% de la fuente de proteína incluyendo la mezcla de aminoácidos.
- 25 19. El líquido nutritivo de la reivindicación 14 donde el líquido comprende además al menos uno de acesulfame K, aspartame, sucralosa, sacarina, stevia, y tagatosa.
20. El líquido nutritivo de la reivindicación 14 donde el líquido comprende eritritol.
- 30 21. El líquido nutritivo de la reivindicación 20 donde el líquido comprende de 1% a 10% en peso de eritritol.

Figura 1

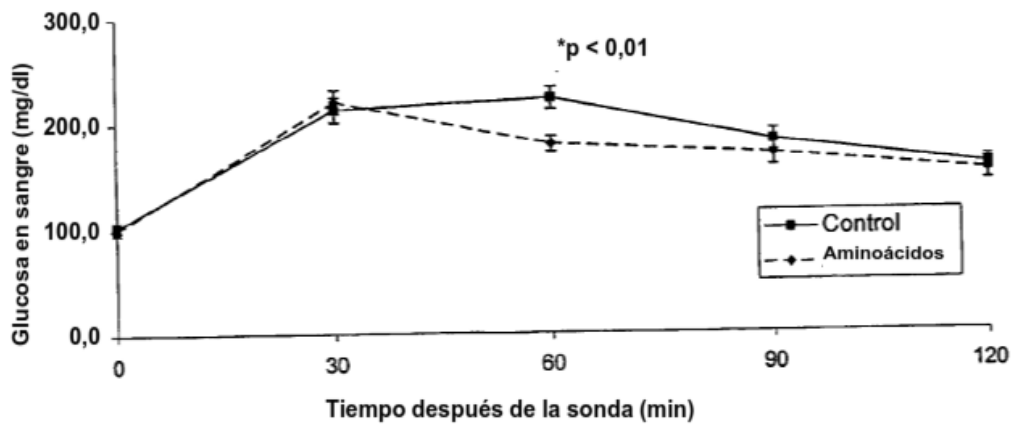


Figura 2

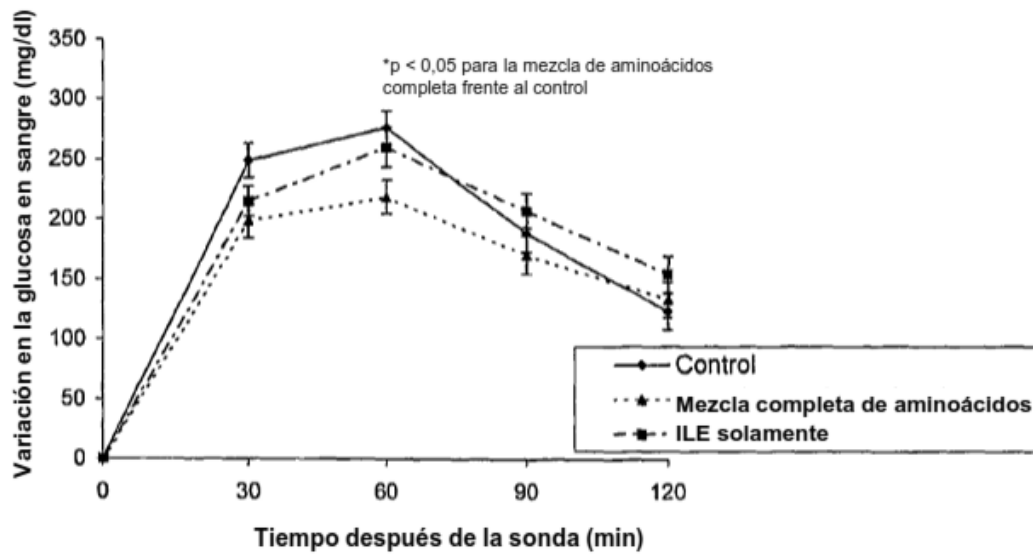


Figura 3

