

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 010**

51 Int. Cl.:

A23L 33/15	(2006.01) A61K 35/747	(2015.01)
A23L 33/16	(2006.01) A61P 3/10	(2006.01)
A23L 33/105	(2006.01) A61P 5/50	(2006.01)
A61K 31/047	(2006.01)	
A61K 31/4415	(2006.01)	
A61K 31/525	(2006.01)	
A61K 31/714	(2006.01)	
A61K 35/74	(2015.01)	
A61P 3/12	(2006.01)	
A61K 35/745	(2015.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2015** **E 19191883 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023** **EP 3598902**

54 Título: **Vitamina B2 y su uso**

30 Prioridad:

08.08.2014 EP 14180396
08.08.2014 EP 14180401
05.06.2015 EP 15170906

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2024

73 Titular/es:

SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (100.0%)
Avenue Nestlé 55
1800 Vevey, CH

72 Inventor/es:

SILVA ZOLEZZI, IRMA;
MACE, CATHERINE;
MINEHIRA CASTELLI, KAORI;
BAKER, PHILIP NEWTON;
GODFREY, KEITH MALCOLM y
CHONG, YAP SENG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 971 010 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

Vitamina B2 y su uso

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una composición que comprende vitamina B2, vitamina D y zinc para su uso en el tratamiento o la prevención de una tolerancia alterada a la glucosa en un sujeto.

10 **Antecedentes**

La glucosa es un nutriente clave que proporciona energía vital a las células vivas de nuestros órganos. La glucosa puede obtenerse de los alimentos y también sintetizarse *de novo* por el hígado y el riñón durante una condición de ayuno. Durante la digestión, los carbohidratos de los alimentos glucídicos se transforman en glucosa que pasa a través de la pared intestinal al torrente sanguíneo. Esta entrada de glucosa en el torrente sanguíneo produce un aumento del nivel de glucosa en sangre.

El nivel de glucosa en sangre está fuertemente regulado por una hormona, la insulina. A medida que aumenta el nivel de glucosa en sangre, el páncreas secreta insulina. La insulina es la hormona responsable de llevar la glucosa a los tejidos sensibles a la insulina, tales como el hígado, los músculos y los tejidos adiposos, reduciendo así el nivel de glucosa en sangre. Sin embargo, algunos sujetos no responden adecuadamente a la insulina.

Estos sujetos tienen una resistencia a la insulina o una baja sensibilidad a la insulina. Esto puede deberse a que los receptores de insulina en los tejidos sensibles a la insulina no responden adecuadamente a la insulina. En respuesta a una respuesta inadecuada a la insulina, el páncreas puede secretar más insulina para compensar. Puede considerarse que estos sujetos tienen una tolerancia alterada a la glucosa (en adelante IGT, por sus siglas en inglés).

Con el tiempo, el páncreas puede ser incapaz de satisfacer las crecientes necesidades de insulina del organismo, provocando diabetes de tipo II. Según la Organización Mundial de la Salud, al menos 171 millones de personas en todo el mundo padecen diabetes de tipo II. Su incidencia está aumentando rápidamente, y se estima que para 2030, este número casi se duplicará. Una IGT (también denominada prediabetes) es aún más frecuente, y se calcula que más de uno de cada tres adultos es "prediabético" o tiene IGT en Estados Unidos.

Una IGT y/o diabetes de tipo II se asocian a un mayor riesgo de padecer diversas enfermedades, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares (en lo sucesivo, CVD, por sus siglas en inglés). La CVD es responsable de aproximadamente el 20 % de todas las muertes anuales en el mundo, y sigue siendo una de las principales causas de muerte tanto en el mundo desarrollado como en el mundo en desarrollo.

Los cambios en la dieta y el estilo de vida, incluidos los hábitos alimenticios más saludables y el aumento del ejercicio, pueden ser muy eficaces para mejorar la IGT y prevenir la diabetes de tipo II, pero el cumplimiento por parte del paciente puede ser problemático. Existen fármacos como las biguanidas y las tiazolidinadionas para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o una IGT o diabetes de tipo II. Sin embargo, muchos de estos tienen efectos secundarios no deseados. Por otra parte, no existe la práctica de administrar dichos fármacos para prevenir la IGT.

Las composiciones para su uso en el tratamiento de la diabetes y la resistencia a la insulina se conocen, por ejemplo, a partir del documento CN 101371837 A, que describe dichas composiciones que comprenden vitaminas B. Una composición que comprende vitamina C, ácido glutámico y/o glutamina, cisteína, riboflavina, ácido succínico, ácido fumárico, coenzima Q10 y niacina, y su uso para reducir los niveles de glucosa en sangre, se describe en el documento WO 2008/071790 A2.

Por consiguiente, existe la necesidad de encontrar formas alternativas de mejorar la sensibilidad a la insulina y de tratar o prevenir una IGT y/o la diabetes de tipo II, y/o de prevenir una afección asociada con cualquiera de las anteriores en un sujeto.

Los inventores han descubierto de manera sorprendente que la vitamina B2 puede usarse para mejorar la absorción de glucosa en células de mamífero, en particular, en células musculares de mamífero. Por consiguiente, la administración de vitamina B2 a un sujeto puede usarse para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir una IGT y/o diabetes de tipo II y/o para prevenir CVD y/o una afección asociada con una baja sensibilidad a la insulina y/o cualquiera de las anteriores en un sujeto.

60 **Resumen de la invención**

La invención se establece en las reivindicaciones. Una composición que comprende vitamina B2, vitamina D y zinc, se usa para tratar o prevenir una IGT en un sujeto, por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, gato o perro. La presente invención se refiere a una composición que comprende vitamina B2, vitamina D y zinc para su uso para

tratar o prevenir la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), donde la administración de dicha composición no se produce en el útero ni a través de la lactancia materna.

Una baja sensibilidad a la insulina y/o IGT y/o diabetes de tipo II y/o CVD se asocian a un mayor riesgo de padecer diversas afecciones, por ejemplo, apoplejías, problemas circulatorios que en casos extremos pueden conducir a la amputación, retinopatía diabética, insuficiencia renal, pérdida de audición y deterioro de la capacidad cognitiva. Al mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir una ITG y/o una diabetes de tipo II y/o prevenir la CVD, la vitamina B2, o una composición que comprenda vitamina B2, también puede utilizarse para tratar o prevenir afecciones asociadas como las enumeradas en un sujeto.

La vitamina B2 puede ser particularmente eficaz, para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir una IGT y/o diabetes de tipo II y/o prevenir CVD en un sujeto, cuando se usa en combinación con mioinositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohexol) y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B6, B12 y D y/o zinc. Por consiguiente, una composición que comprende vitamina B2 y mioinositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohexol) y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B6, B12 y D puede ser particularmente eficaz para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar o prevenir una IGT y/o diabetes de tipo II y/o prevenir CVD en un sujeto. En particular, la vitamina B2 puede ser particularmente eficaz cuando se usa según la presente invención en combinación con vitamina D o vitamina D y zinc.

La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, y opcionalmente mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de vitamina B6, y vitamina B12, comprendidos en una composición, pueden administrarse por vía enteral a un sujeto.

La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, y opcionalmente mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de vitamina B6 y vitamina B12, se pueden administrar o emplear en cualquier forma adecuada para la ingestión por un sujeto, por ejemplo, en forma de una composición, por ejemplo, un producto nutricional, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, un producto de envejecimiento saludable, un producto lácteo, un suplemento nutricional, una formulación farmacéutica, un producto de bebida o un producto alimenticio para mascotas.

Se puede proporcionar una composición que comprende vitamina B2, vitamina D y zinc, y cualquier ingrediente opcional definido en esta invención, junto con una etiqueta que indica los requisitos de dosificación en un kit para su uso para tratar o prevenir una IGT en un sujeto.

Dibujos

FIG. 1 - Gráficos que ilustran el efecto de la vitamina B2, en ausencia de insulina, en la absorción de glucosa en células musculares diferenciadas L6 después de incubaciones de 2 horas y 4 horas.

FIG. 2 - Gráfico que ilustra el efecto de una combinación de vitamina B2 y 1,25-dihidroxitamina D3, en ausencia de insulina, en la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 después de incubaciones de 2 horas y 4 horas.

FIG. 3 - Gráfico que ilustra el efecto de la combinación de vitamina B2 y 1,25-dihidroxitamina D3 y zinc, en ausencia de insulina, en la captación de glucosa en células musculares diferenciadas L6 después de una incubación de 2 horas.

Descripción detallada

La presente invención se define de acuerdo con las reivindicaciones.

El término "sujeto", como se usa en esta invención, se refiere a un mamífero y, más particularmente, a un gato, un perro o un ser humano. El ser humano puede ser un adulto, un niño o un bebé, incluido un bebé prematuro.

En una realización particular, el sujeto no es un mamífero que esté intentando quedarse embarazada, preñada o en periodo de lactancia.

El hecho de que un mamífero tenga o no una IGT o una diabetes de tipo II puede determinarse midiendo su concentración de glucosa en ayunas y/o de HbA1c, o realizando una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT, por sus siglas en inglés). El experto en la materia estará familiarizado con estas pruebas y los criterios para diagnosticar una IGT o diabetes de tipo II. Para los seres humanos, los criterios para diagnosticar una IGT o diabetes de tipo II han sido establecidos por los Estándares de Atención Médica en Diabetes (2014) de la Asociación Americana de Diabetes. Se considera que un sujeto humano tiene una IGT (o afección prediabética) si su concentración de glucosa en plasma en ayunas equivale a 5,6 mmol/l o más, o si su nivel de HbA1C en ayunas está entre 5,7-6,4 %, o el nivel de glucosa en sangre varía entre 7,8-11,0 mmol/l 2 horas después de tomar una bebida con 75 gramos de glucosa. Se considera que un sujeto humano tiene diabetes de tipo II si su concentración de glucosa en plasma en ayunas equivale a 7,0 mmol/l o más, o si HbA1c en ayunas es superior al 6,5 %, o superior a 11,1 mmol/l 2 horas después de tomar una bebida con 75 gramos de glucosa.

El término "tratar", como se usa en esta invención, también abarca la mejora y/o el alivio de una afección, es decir, la mejora y/o el alivio de los síntomas de una afección. Por ejemplo, puede abarcar la reducción de la gravedad de una afección en un sujeto.

5 El término "prevenir", como se usa en esta invención, se refiere a la prevención de la aparición, o reducción del riesgo de aparición, de una afección en un sujeto.

Se puede usar cualquier fuente o forma de vitamina B2 adecuada para la ingestión por un sujeto. En particular, la vitamina B2 se vende con la marca registrada Riboflavin Universal.

10 Un metabolito de la vitamina B2 puede seleccionarse del grupo que consiste en mononucleótido de flavina (en lo sucesivo, FMN), dinucleótido de flavina y adenina (en lo sucesivo, FAD) y sales de los mismos, por ejemplo, sal sódica de riboflavina-5'-fosfato.

15 Según la presente invención, la vitamina B2, la vitamina D y el zinc se utilizan en combinación con mioinositol y/o una o más de vitamina B6, B12 y/o uno o más probióticos.

20 Una combinación de vitamina B2 con mioinositol (*cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-ciclohexanohexol) y/o uno o más probióticos y/o una o más de vitamina B6, B12 y D puede ser particularmente eficaz para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o tratar y/o prevenir la diabetes de tipo II y/o prevenir la CVD y/o una afección asociada con una baja sensibilidad a la insulina y/o cualquiera de las anteriores en un sujeto. La combinación de vitamina B2 con uno o más de estos ingredientes enumerados puede proporcionar un efecto mejorado, es decir, un efecto más que aditivo o sinérgico, sobre lo que podría esperarse en función del efecto de los ingredientes individuales utilizados solos para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o para tratar o prevenir una IGT y/o diabetes de tipo II y/o para prevenir CVD y/o afecciones asociadas con una baja sensibilidad a la insulina y/o cualquiera de las anteriores en un sujeto.

Cualquier fuente o forma de mioinositol adecuada para la ingestión por un sujeto puede usarse en la invención.

30 El término mioinositol, como se usa en esta invención, se refiere a mioinositol (*cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-ciclohexanohexol) y/o un metabolito del mismo.

Un metabolito de mioinositol puede seleccionarse del grupo que consiste en D-quiro-inositol y L-quiro-inositol. En particular, el metabolito es D-quiro-inositol.

35 Cualquier fuente o forma de vitaminas B6, B12 y D adecuada para la ingestión por un sujeto puede usarse en la invención.

El término vitamina B12, como se usa en esta invención, se refiere a la vitamina B12 y/o a un metabolito de la misma.

40 El término vitamina B6, como se usa en esta invención, se refiere a la vitamina B6 y/o a un metabolito de la misma.

El término vitamina D, como se usa en esta invención, se refiere a la vitamina D, a un precursor de la misma y/o a un metabolito de la misma.

45 El término precursor, como se usa en esta invención, se refiere a cualquier sustancia administrada, por ejemplo, ingerida por un sujeto y utilizada por el cuerpo de dicho sujeto para producir y/o formar un compuesto particular.

En particular, la vitamina B6 puede ser clorhidrato de piroxidina y/o un metabolito de la vitamina B6 seleccionado del grupo que consiste en piridoxal-5'-fosfato (en lo sucesivo, PLP).

50 En particular, la vitamina B12 puede ser cianocobalamina y/o un metabolito de la vitamina B12 seleccionado del grupo que consiste en hidroxocobalamina, metilcobalamina, adenosilcobalamina y una combinación de las mismas.

55 En particular, la vitamina D puede ser vitamina D2, vitamina D3, un precursor de la vitamina D seleccionado del grupo que consiste en 7-deshidrocolecalfiferol, un metabolito de la vitamina D seleccionado del grupo que consiste en 25-hidroxivitamina D3, 1,25-dihidroxivitamina D3, 25-hidroxivitamina D2 y 1,25-dihidroxivitamina D2, y una combinación de las mismas.

60 Más particularmente, la vitamina D es vitamina D3, un metabolito de la vitamina D seleccionado del grupo que consiste en 25-hidroxivitamina D3, 1,25-dihidroxivitamina y una combinación de las mismas. Aún más particularmente, la vitamina D3 es colecalfiferol.

65 El término probiótico, como se usa en esta invención, se refiere a bacterias probióticas vivas, bacterias probióticas no replicantes, bacterias probióticas muertas, bacterias probióticas no viables, fragmentos de bacterias probióticas, tales como ADN, metabolitos de bacterias probióticas, compuestos citoplásmicos de bacterias probióticas, materiales de

pared celular de bacterias probióticas, sobrenadantes de cultivo de bacterias probióticas y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

En particular, el probiótico es una bacteria probiótica viva, una bacteria probiótica no replicante, una bacteria probiótica muerta, una bacteria probiótica no viable y cualquier combinación de las mismas. Más particularmente, el probiótico es una bacteria probiótica viva.

Las una o más bacterias probióticas pueden ser cualquier bacteria del ácido láctico, bifidobacterias o una combinación de las mismas, donde dichas bacterias del ácido láctico y bifidobacterias tienen características probióticas establecidas. Los ejemplos no limitantes de cepas de bacterias del ácido láctico incluyen; *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 que se puede obtener, entre otros, de Valio Oy de Finlandia con la marca registrada LGG y *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724. Ninguno de los ejemplos limitantes de cepas de bifidobacterias incluye; *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 vendido, entre otros, por la compañía Christian Hansen de Dinamarca con la marca registrada Bb12, *Bifidobacterium longum* ATCC BAA-999 vendido por Morinaga Milk Industry Co. Ltd. de Japón con la marca registrada BB536, la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Danisco con la marca registrada Bb-03, la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Morinaga con la marca registrada M-16V y la cepa de *Bifidobacterium breve* vendida por Institut Rosell (Lallemand) con la marca registrada R0070.

En una realización particular, los uno o más probióticos son una mezcla de *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC 1.3724 y *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446.

Lactobacillus rhamnosus CGMCC 1.3724 y *Bifidobacterium lactis* CNCM I-3446 pueden usarse en una relación de 1:99 a 99:1, sin embargo, más particularmente, se usarán en una relación de 1:2 a 2 a 1, incluso más particularmente 1:1.

En particular, los inventores han descubierto que, cuando la vitamina B2 se usa en combinación con vitamina D, puede haber una mejora en la absorción de glucosa en comparación con cuando la vitamina B2 o la vitamina D se usan individualmente. Más particularmente aún, los inventores han descubierto que, cuando la vitamina B2 se usa en combinación con vitamina D y zinc, puede haber una mejora en la absorción de glucosa en comparación con cuando la vitamina B2, zinc o vitamina D se usa individualmente, y que esta mayor mejora puede ser más que aditiva.

La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, opcionalmente en combinación con, por ejemplo, el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B6, y vitamina B12, se pueden emplear en cualquier dosis eficaz que proporcione un beneficio con respecto a la mejora de la sensibilidad a la insulina y/o el tratamiento o prevención de una IGT y/o diabetes de tipo II.

Una dosis efectiva puede ser cualquier dosis que mejore, en cualquier grado, una IGT en un sujeto.

Está dentro del alcance del experto en la materia determinar una dosis eficaz. Una dosis eficaz puede, por ejemplo, determinarse analizando el efecto de una dosis en la concentración plasmática de glucosa en ayunas, o la concentración de HbA1c en ayunas de un sujeto, o llevando a cabo una OGTT. Una dosis eficaz debería mejorar la concentración plasmática de glucosa en ayunas y/o la concentración de HbA1c de un sujeto, y/o disminuir la respuesta glucémica de un sujeto.

Típicamente, una dosis eficaz dependerá del tipo, edad, tamaño y estado de salud del sujeto, del estilo de vida del sujeto, así como de su herencia genética.

Una dosis particularmente útil de vitamina B2 puede ser de 0,14 a 14 mg, de 1 a 2,5 mg, de 1,5 a 2 mg o 1,8 mg. Una dosis particularmente útil de mioinositol, si está presente, es de 0,2 a 5 mg, de 1,5 a 5 mg, de 2 a 4 g o de 2 g.

Una dosis particularmente útil de los uno o más probióticos, si está presente, es de 10e5 a 10e12 unidades formadoras de colonias (ufc), o de 10e7 a 10e11 ufc.

Una dosis particularmente útil de vitamina B6, si está presente, es de 0,19 a 19 mg, o 2,6 mg. Una dosis particularmente útil de vitamina B12, si está presente, es de 0,26 a 26 µg, o de 5,2 µg. Una dosis particularmente útil de vitamina D es de 1,5 a 100 µg, o de 10 µg. Una dosis particularmente útil de zinc es de 1,1 a 40 mg de zinc.

El término "dosis", como se usa en esta invención, se refiere a una cantidad diaria que se administra a un sujeto. La cantidad o dosis diaria se puede administrar de una vez o se puede distribuir en varias administraciones a lo largo de un día. La dosis puede administrarse mediante cualquier procedimiento conocido, en particular, por vía enteral, por ejemplo, por vía oral.

La(s) dosis(es) puede(n) administrarse en cualquier momento, por ejemplo, durante el día o la noche. La dosis puede ser particularmente eficaz si se administra antes de que el sujeto ingiera alimentos o bebidas, por ejemplo, una comida o un snack.

En una realización, la dosis se distribuye en 2 administraciones, en particular, la dosis se distribuye en 2 administraciones, una por la mañana y otra por la noche, en particular antes del desayuno y antes de la cena.

5 El término "desayuno", como se usa en esta invención, se refiere a la primera comida del día.

El término "cena", como se usa en esta invención, se refiere a la última comida del día.

En una realización particular, la administración no se produce en el útero ni a través de la lactancia materna.

10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit para su uso para tratar o prevenir una IGT en un sujeto, comprendiendo el kit:

- 15 a. vitamina B2, vitamina D y zinc, opcionalmente en combinación con mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B6, y B12
- b. Una etiqueta que indique los requisitos de dosificación para un sujeto.

20 Los requisitos de dosificación pueden ser 2 administraciones por día, en particular 2 administraciones por día antes de cualquier alimento o bebida. Más concretamente, 2 administraciones al día, don una es por la mañana y la otra es por la noche. Incluso más concretamente, 2 administraciones al día, donde una es por la mañana antes del desayuno y otra es por la noche antes de la cena.

25 La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, y opcionalmente el mioinositol, uno o más probióticos, y una o más de vitamina B6, y la vitamina B12 pueden proporcionarse en un formato que proporcione una liberación sostenida de dichas vitaminas o uno o más probióticos. De esta manera, estos compuestos se pueden consumir con menos frecuencia, mientras que el organismo sigue recibiendo una cantidad suficiente de ellos.

30 La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, cuando se usan en combinación con mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más vitaminas B6 y B12, pueden administrarse simultáneamente, por ejemplo, en la misma composición que dichos mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de vitamina B6 y vitamina B12. Alternativamente, uno o más de dichos mioinositol y/o uno o más probióticos y/o una o más de vitamina B6 y vitamina B12 pueden administrarse por separado a dicha vitamina B2, vitamina D y zinc, por ejemplo, vitamina B2, vitamina D y zinc (opcionalmente con mioinositol, y una o más de vitamina B6 y vitamina B12) pueden administrarse por separado a dichos uno o más probióticos. La administración separada puede ser secuencial o simultánea, pero la administración separada, por ejemplo, la vitamina B2 (opcionalmente con mioinositol, y una o más de vitamina B6 y B12) puede administrarse al mismo tiempo, pero por separado, a dichos uno o más probióticos, por ejemplo, en dos comprimidos. La vitamina B2, la vitamina D y el zinc (opcionalmente con mioinositol, y una o más de vitamina B6 y B12) se pueden administrar, por ejemplo, por separado y consecutivamente, en rápida sucesión, por ejemplo, en 5, 4, 3, 2, 1 minuto, a dichos uno o más probióticos.

40 La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B6, y B12, y cualquier otro ingrediente opcional como se establece en esta invención, pueden administrarse o emplearse en cualquier forma adecuada para la ingestión por el sujeto. Por ejemplo, pueden emplearse en forma de una composición, por ejemplo, un producto nutricional, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, un producto de envejecimiento saludable, un producto lácteo, un suplemento nutricional, una formulación farmacéutica, un producto de bebida, un régimen alimentario o un producto alimenticio para mascotas.

45 La expresión "producto alimenticio", como se usa en esta invención, se refiere a cualquier tipo de producto que pueda ser consumido de manera segura por un ser humano o animal. Dicho producto alimenticio puede estar en forma sólida, semisólida o líquida y puede comprender uno o más nutrientes, alimentos o suplementos nutricionales. Por ejemplo, el producto alimenticio puede comprender adicionalmente los siguientes nutrientes y micronutrientes: una fuente de proteínas, una fuente de lípidos, una fuente de carbohidratos, vitaminas y minerales. La composición también puede contener antioxidantes, estabilizantes (cuando se proporcionan en forma sólida) o emulsionantes (cuando se proporcionan en forma líquida).

55 La expresión "producto alimenticio funcional", como se usa en esta invención, se refiere a un producto alimenticio que proporciona una función adicional que promueve la salud o que previene una enfermedad al individuo. La expresión "producto de envejecimiento saludable", como se usa en esta invención, puede referirse a un suplemento dietético o nutricional destinado a prolongar la vida de un individuo. Un producto de este tipo puede contener adicionalmente antioxidantes u otros compuestos tales como oxitocina, insulina, gonadotropina coriónica humana (hCG), eritropoyetina (EPO), fibra dietética, esteroides vegetales, PUFA y combinaciones de los mismos.

60 El término "antioxidantes", como se usa en esta invención, se refiere a moléculas capaces de ralentizar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Preferentemente, los antioxidantes se seleccionan de: beta-caroteno, vitamina C, vitamina E, selenio, carotenoides, coenzima Q10, flavonoides, glutatión, luteína, licopeno, polifenoles, vitamina A,

vitamina B1, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, zeaxantina, ácido lipoico, carnosina, N-acetilcisteína o combinaciones de los mismos.

5 La expresión "suplemento nutricional", o "suplemento dietético", como se usa en esta invención, se refiere a un producto nutricional que proporciona nutrientes a un individuo que, de otro modo, dicho individuo podría no consumir en cantidades suficientes. Por ejemplo, un suplemento nutricional puede incluir vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos o aminoácidos.

10 La expresión "productos lácteos", como se usa en esta invención, se refiere a productos alimenticios producidos a partir de animales tales como vacas, cabras, ovejas, yaks, caballos, camellos y otros mamíferos. Ejemplos de productos lácteos son leche baja en grasa (por ejemplo, 0,1 %, 0,5 % o 1,5 % de grasa), leche sin grasa, leche en polvo, leche entera, productos de leche entera, mantequilla, suero de mantequilla, productos a base de suero de mantequilla, leche desnatada, productos a base de leche desnatada, productos con un alto contenido de grasa láctea, leche condensada, crema fresca, queso, helados y productos de confitería, bebidas probióticas o bebidas tipo yogur probiótico.

15 La expresión "formulación farmacéutica", como se usa en esta invención, se refiere a una composición que comprende al menos un agente, sustancia química o fármaco farmacéuticamente activo. La formulación farmacéutica puede estar en forma sólida o líquida y puede comprender al menos un agente activo, portador, vehículo, excipiente o agente auxiliar adicional identificable por un experto en la materia.

La expresión "producto para bebida", como se usa en esta invención, se refiere a un producto nutricional en forma líquida o semilíquida que puede ser consumido de manera segura por un individuo.

25 La expresión "producto alimenticio para mascotas", como se usa en esta invención, se refiere a un producto nutricional que está destinado al consumo de mascotas. Una mascota, o animal de compañía, como se hace referencia en esta invención, debe entenderse como un animal seleccionado de perros, gatos, aves, peces, roedores tales como ratones, ratas y cobayas, conejos, etc.

30 La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B₆ y B12, también se pueden usar en combinación con otras vitaminas y minerales, por ejemplo, calcio, magnesio, fósforo, hierro, zinc, cobre, yodo, selenio, vitamina A o equivalente de actividad de retinol (RAE), por ejemplo, beta-caroteno o una mezcla de carotenoides, vitamina C, vitamina B1, niacina, ácido fólico, biotina, vitamina E.

35 Puede ser particularmente beneficioso si la vitamina B2, la vitamina D y el zinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B₆ y B12, se usan en combinación con uno o más de los siguientes micronutrientes en las siguientes cantidades: de 100 a 2500 mg de calcio, de 35 a 350 mg de magnesio, de 70 a 3500 mg de fósforo, de 2,7 a 45 mg de hierro, de 0,1 a 10 mg de cobre, de 22 a 1.100 µg de yodo, de 6 a 400 µg de selenio, de 77 a 3000 µg de vitamina A o equivalente de actividad de retinol (RAE), por ejemplo, en forma de beta-caroteno o una mezcla de carotenoides, de 8,5 a 850 mg de vitamina C, de 0,14 a 14 mg de vitamina B1, de 1,8 a 35 mg de niacina, de 60 a 1000 µg de ácido fólico, de 3 a 300 µg de biotina, de 1,9 a 109 µg de vitamina E.

45 La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B₆ y B12, también se pueden usar ventajosamente en combinación con al menos un oligosacárido y/o al menos un ácido graso poliinsaturado de cadena larga, tal como ácido araquidónico (ARA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y/o ácido docosahexaenoico (DHA). Los oligosacáridos y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga se pueden utilizar en cualquier concentración segura para su administración al sujeto.

50 La vitamina B2, la vitamina D y el zinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B₆ y B12, también se pueden usar en combinación con otros ingredientes comúnmente usados en la forma de composición en la que se emplea, por ejemplo, suplemento nutricional en polvo, un producto alimenticio o un producto lácteo. Los ejemplos no limitativos de dichos ingredientes incluyen: otros nutrientes, por ejemplo, seleccionados del grupo de lípidos (opcionalmente además de DHA y ARA), carbohidratos y proteína, micronutrientes (además de los establecidos anteriormente) o agentes farmacéuticamente activos; aditivos alimentarios convencionales tales como antioxidantes, estabilizantes, emulsionantes, acidulantes, espesantes, tampones o agentes para el ajuste del pH, agentes quelantes, colorantes, excipientes, agentes saborizantes, agentes osmóticos, portadores farmacéuticamente aceptables, conservantes, azúcares, edulcorantes, texturizantes, emulsionantes, agua y cualquier combinación de los mismos.

55 Sin embargo, a pesar de lo anterior, un consumo elevado de grasas puede ser indeseable y está relacionado con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad. Por consiguiente, en una realización particular, la vitamina B2, la vitamina D y el zinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B₆ y B12 no se usan en combinación con un ácido graso poliinsaturado de cadena larga y/o grasas animales y/o grasas

vegetales.

En otra realización particular, la vitamina B2, vitamina D y zinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B6, y B12

no se usan en combinación con un oligosacárido.

En particular, los inventores han descubierto que cuando la vitamina B2 se usa en combinación con vitamina D, puede haber una mejora en la absorción de glucosa en comparación con cuando la vitamina B2 o la vitamina B se usan individualmente. Más particularmente aún, los inventores han descubierto que, cuando la vitamina B2 se usa en combinación con vitamina D y zinc, puede haber una mejora en la absorción de glucosa en comparación con cuando la vitamina B2, zinc o vitamina D se usa individualmente, y que esta mayor mejora puede ser más que aditiva.

De acuerdo con la invención, la vitamina B2 se usa en combinación con zinc y vitamina D.

Como se indicó anteriormente, una baja sensibilidad a la insulina y la IGT y/o a diabetes de tipo II en un sujeto se asocian con una variedad de afecciones que afectan al sujeto, por ejemplo, CVD. Se considera que una baja sensibilidad a la insulina y una IGT y/o diabetes de tipo II están asociadas a una afección si aumentan el riesgo de que un sujeto padezca o desarrolle esa afección a lo largo de su vida.

Los ejemplos no limitantes de afecciones asociadas con una baja sensibilidad a la insulina y/o diabetes de tipo II incluyen: CVD, apoplejías, problemas circulatorios que en casos extremos pueden provocar amputación, retinopatía diabética, insuficiencia renal, pérdida de audición y deterioro de la capacidad cognitiva.

Una baja sensibilidad a la insulina, una IGT y la diabetes de tipo II son más frecuentes entre los sujetos que tienen sobrepeso u obesidad, o si existen antecedentes familiares de diabetes de tipo II.

Por consiguiente, la vitamina B2, la vitamina D y el zinc, opcionalmente en combinación con el mioinositol y/o uno o más probióticos, y/o una o más de vitamina B6, y B12, pueden ser particularmente beneficiosos para mejorar una baja sensibilidad a la insulina y/o tratar y/o prevenir una IGT, y/o diabetes de tipo II y/o prevenir CVD y/o afecciones asociadas con una baja sensibilidad a la insulina y/o cualquiera de los anteriores en uno o más de estos subconjuntos de sujetos. La invención se refiere al tratamiento y/o prevención de una IGT.

Ahora, la presente invención se describirá con más detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Una composición de ejemplo que comprende vitamina B2 en combinación con mioinositol, vitaminas B6, B12 y D, y *Lactobacillus rhamnosus* GG¹ y *Bifidobacterium lactis* BB12² se expone en la tabla 1.

La composición de la tabla I corresponde a un suplemento nutricional en forma de polvo, destinado a ser espolvoreado sobre los alimentos.

Tabla 1: Composición del Ejemplo 1

Ingrediente	Cantidad por dosis diaria
Mioinositol	4 g
Vitamina D	10 µg
Vitamina B6	2,6 mg
Vitamina B12	5,2 µg
Vitamina B2	1,8 mg
Zinc	10 mg
β-caroteno	720 µg
Ácido fólico	400 µg
Hierro	12 µg
Calcio	150 µg

(continuación)

Ingrediente	Cantidad por dosis diaria
Yodo	150 µg
Lactobacillus rhamnosus GG ¹⁾	1x10 ⁹ ufc
Bifidobacterium lactis BB12 ²⁾	1x10 ⁹ ufc
1) Cepa depositada como CGMCC 1.3724 2) Cepa depositada como CNCM I-3446	

La composición puede proporcionarse como un kit de partes que comprende en una bolsita el probiótico como un polvo y en una segunda bolsita todos los demás ingredientes.

Ejemplo 2

Se proporciona una bebida de leche en polvo para un sujeto humano que se reconstituye en agua, que consiste en 30 g de leche en polvo por porción mezclada con los ingredientes enumerados en la Tabla 1, en la mitad de las cantidades mencionadas en la Tabla 1. La composición se administrará a un sujeto humano dos veces al día.

Ejemplo 3

El efecto de la vitamina B2 en la absorción de glucosa en células musculares diferenciadas L6 se midió después de incubaciones a corto (2 horas) y a largo plazo (24 horas).

El ingrediente G se refiere a la vitamina B2, el ingrediente K se refiere a la 1,25-dihidroxivitamina D3 y el ingrediente J se refiere al cloruro de zinc.

El ingrediente G se probó a 1 µM. El ingrediente K se probó a 10 nM y el ingrediente J se probó a 20 µM.

El día del experimento, los ingredientes se diluyeron en un medio sin suero (DMEM) que contenía D-glucosa 5,5 mM para lograr las concentraciones finales probadas y 0,1 % de DMSO.

Los mioblastos L6 se mantuvieron en medio de crecimiento o DMEM que contenía glucosa 25 mM complementada con 10 % de suero bovino fetal (FBS), 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. Para el estudio de absorción de glucosa, las células se cultivaron en placas de 24 pocillos a una densidad de 1000-1500 células/pocillo en 0,5 ml de medio de crecimiento. Cinco días después de la siembra en placas, la inducción de la diferenciación en miotubos se llevó a cabo en DMEM que contenía glucosa 25 mM que contenía FBS al 2 %, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 %. El medio de cultivo se cambió cada dos días.

Para la incubación a corto plazo (2 horas), el día anterior a la prueba, el medio de cultivo se reemplazó por DMEM que contenía D-glucosa 25 mM que contenía 0,25 % de BSA, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. El día después y antes de la prueba, las células se lavaron y se incubaron en DMEM que contenía D-glucosa 5,5 mM, BSA al 0,25 % en presencia de los ingredientes durante 2 horas sin insulina.

Para la incubación a largo plazo (24 h), el día anterior a la prueba, las células se preincubaron en presencia de los ingredientes analizados (ingrediente J, K o una combinación de los mismos) durante 22 horas en DMEM que contenía D-glucosa 25 mM que contenía 0,25 % de BSA, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin en ausencia de insulina. El día después y antes de la prueba, las células se lavaron y se incubaron en presencia de los ingredientes analizados durante 2 horas más en DMEM que contenía D-glucosa 5,5 mM, BSA al 0,25 % sin insulina.

La absorción de glucosa se midió mediante incubación de las células con 2-desoxi-D-[1,2-³H] glucosa radiomarcada durante 15 min. La absorción de glucosa se detuvo mediante dos etapas de lavado en PBS 1X enfriado con hielo. A continuación, las células se solubilizaron en NaOH 0,1 N durante 30 min. A continuación, se contó la radiactividad asociada a las células y se determinó la cuantificación de proteínas utilizando el método colorimétrico de Lowry.

Cada ingrediente se analizó por triplicado.

Los resultados se expresan en pmol de glucosa incorporada/min/mg de proteína y en % de control o condición basal (100 %).

Se llevó a cabo un análisis estadístico que permitió comparaciones múltiples (ANOVA unidireccional seguido de una prueba de la t de Dunnett; *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 frente a la condición de control). Todos los ingredientes que muestran un aumento significativo en la absorción de glucosa en comparación con el control o la condición basal

se consideran activos.

Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 3.

- 5 Como se puede observar en la Figura 1, se observaron aumentos en la absorción de glucosa en las células musculares diferenciadas L6 con el ingrediente G después de la incubación a corto plazo (2 horas) y la incubación a largo plazo (24 horas) en ausencia de insulina.
- 10 Como se puede observar en la Figura 2, se observaron aumentos en la absorción de glucosa en las células musculares diferenciadas L6 con la combinación del ingrediente G y el ingrediente K después de la incubación a corto plazo (2 horas) y la incubación a largo plazo (24 horas) en ausencia de insulina.
- 15 Como se puede observar en la Figura 3, se observaron aumentos en la absorción de glucosa en células musculares diferenciadas L6 con la combinación según la presente invención del ingrediente G, K y el ingrediente J después de una incubación a corto plazo (2 horas) en ausencia de insulina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende vitamina B2, vitamina D y zinc para su uso para tratar o prevenir la intolerancia a la glucosa (IGT), donde la administración de dicha composición no se realiza en el útero ni a través de la lactancia materna.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, donde dicha composición se administra por vía enteral, más preferentemente por vía oral.
- 10 3. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde dicha composición contiene adicionalmente al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en: mioinositol, vitamina B6, vitamina B12 y/o un probiótico seleccionado de *Lactobacillus rhamnosus* GG (CGMCC 1,3724) y/o *Bifidobacterium Lactis* BB12 (CNCM I-3446).
- 15 4. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la vitamina B2 se usa en una concentración de 0,14 a 14 mg por dosis diaria, la vitamina D se usa en una concentración de 1,5 a 100 µg por dosis diaria y el zinc se usa en una concentración de 1,1 a 40 mg de zinc por dosis diaria.
- 20 5. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde adicionalmente el mioinositol, en caso de que se use, se usa en una concentración de 0,2 mg a 4 g por dosis diaria, la vitamina B6, en caso de que se use, se usa en una concentración de 0,14 a 14 mg por dosis diaria, la vitamina B12, en caso de que se use, se usa en una concentración de 0,26 a 26 µg por dosis diaria, y uno o más probióticos, en caso de que se usen, se usan en una concentración de 10e5 a 10e12 unidades formadoras de colonias (ufc) por dosis diaria.
- 25 6. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 formulada para ser administrada en forma de un producto nutricional, un producto alimenticio, un producto alimenticio funcional, un producto de envejecimiento saludable, un producto lácteo, un suplemento nutricional, una formulación farmacéutica, un producto de bebida, un régimen alimentario o un producto alimenticio para mascotas.
- 30 7. Un kit que comprende:
(i) una composición de vitamina B2, vitamina D y zinc que se administrará de forma simultánea o por separado y (ii) instrucciones para los requisitos de dosificación para un sujeto para su uso para prevenir o tratar la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT).

Figura 1

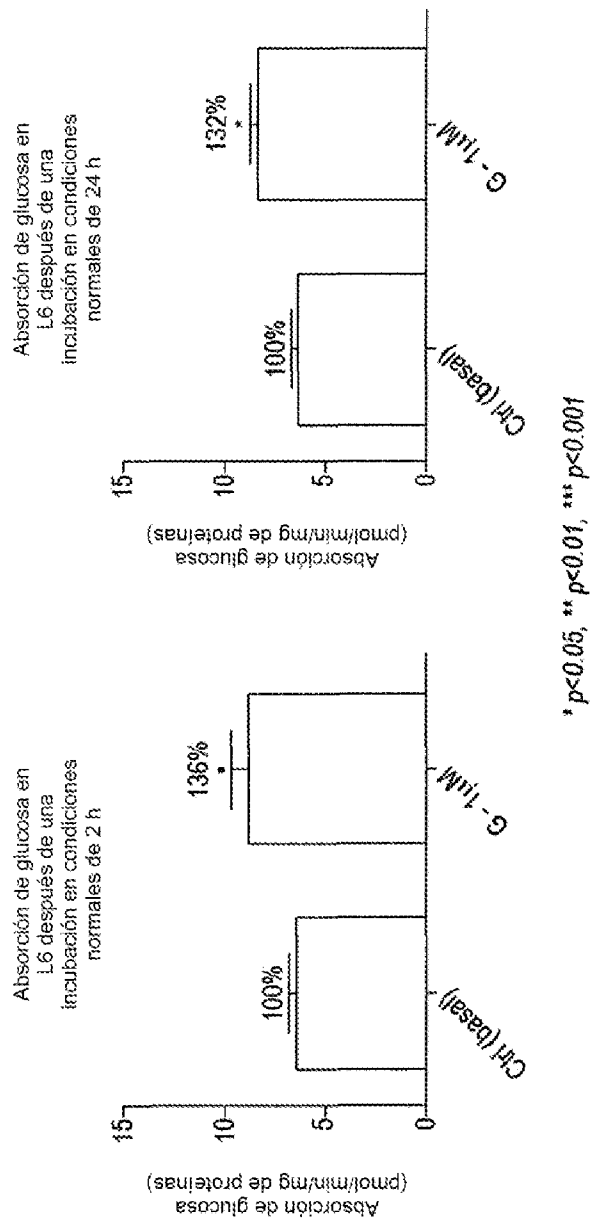


Figura 2

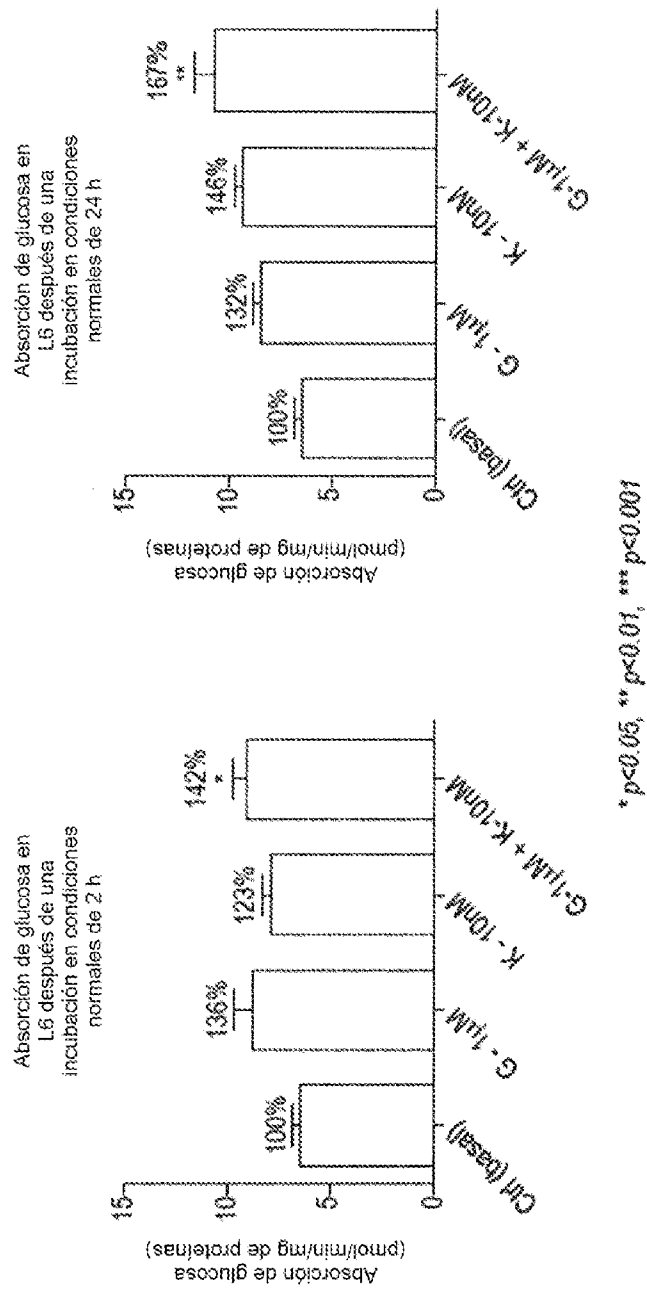


Figura 3

