

DESCRIPCIÓN

Composiciones inhibidoras

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición que comprende una pentosa y uno o más compuestos polifenólicos, y al uso de dichas composiciones para controlar o reducir la glucosa en sangre y/o la absorción de lípidos en un sujeto, y/o la absorción de calorías de la proteína de la dieta en un sujeto. La composición puede usarse para tratar o prevenir la obesidad y/o el síndrome metabólico en un sujeto.

Antecedentes de la invención

- 10 El sobrepeso u obesidad es el resultado de un desequilibrio crónico entre el consumo de alimentos y el gasto energético. Puede resultar de un alto nivel de consumo de energía que exceda el gasto de energía del cuerpo, que puede ser causado por comer en exceso, estilo de vida inactivo o sedentario, genética o antecedentes familiares, condiciones médicas u otros factores. Se cree que esta condición afecta a más de mil millones de adultos en todo el mundo y está aumentando con la ingesta excesiva de carbohidratos refinados. Las personas obesas o con sobrepeso tienen un mayor riesgo de diversos tipos de síndrome metabólico, particularmente las enfermedades cardiovasculares y la diabetes tipo II. Se ha estimado que una pérdida de peso de 5 kg con el tiempo podría representar una reducción del 55% en el riesgo de diabetes (Hamman, RF et al, 2006). La reducción de peso también se ha asociado con un riesgo marcadamente menor de enfermedades cardiovasculares (Lavie, Milani & Ventura, 2009). Por lo tanto, el control del peso corporal se ha convertido en un elemento clave de la asistencia sanitaria moderna.

- 25 Con el fin de combatir o prevenir la obesidad o el exceso de peso corporal, los cambios de estilo de vida podrían ser una de las principales soluciones. Sin embargo, a medida que la actividad física en el mundo desarrollado continúa disminuyendo y los cambios en el estilo de vida pueden ser difíciles de implementar, el control de la ingesta calórica o la absorción se ha convertido en una forma más manejable y efectiva de controlar el peso, para prevenir el aumento de la prevalencia de la obesidad en todo el mundo y sus problemas médicos asociados.

- 30 Podría lograrse una reducción de la ingesta total de calorías de la dieta a través de la planificación de la dieta, que incluye la reducción de la cantidad de la ingesta de dieta, o la ingestión de medicamentos o suplementos como bloqueadores calóricos, sustitutos de comida, reductores del apetito y otros. Sin embargo, la eficacia de los fármacos y suplementos actualmente disponibles para promover el control del peso o la pérdida de peso es muy variable, particularmente si no se utilizan junto con una dieta restringida en calorías y un régimen de ejercicio.

Por lo tanto, son deseables tratamientos para reducir la absorción de grasas, carbohidratos y proteínas de la dieta.

Resumen de la invención

- 40 De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona una composición que comprende una pentosa y uno o más compuestos polifenólicos.

- De acuerdo con un segundo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una composición de acuerdo con el primer aspecto y un vehículo y/o excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición es una composición nutracéutica.
- 45

- De acuerdo con un tercer aspecto, se proporciona una composición de acuerdo con el primer o segundo aspectos para uso en la inhibición de una enzima seleccionada de uno o más de α -glucosidasa, α -amilasa, lipasa y proteasa.
- 5 De acuerdo con un cuarto aspecto, se proporciona un método in vitro para inhibir una enzima seleccionada de una o más de α -glucosidasa, α -amilasa, lipasa y proteasa, comprendiendo dicho método poner en contacto la enzima con una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto.
- 10 De acuerdo con un quinto aspecto, se proporciona un método in vivo para inhibir una enzima seleccionada de una o más de α -glucosidasa, α -amilasa, lipasa y proteasa, comprendiendo dicho método poner en contacto la enzima con una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto.
- 15 De acuerdo con un sexto aspecto, se proporciona un método para controlar, por ejemplo, la reducción de la glucosa en sangre y/o nivel de lípidos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto.
- De acuerdo con un séptimo aspecto, se proporciona un método para controlar, por ejemplo, la reducción de la absorción de glucosa y/o lípidos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto.
- 20 De acuerdo con un octavo aspecto, se proporciona un método para controlar, por ejemplo, la reducción de la digestión de la proteína, el carbohidrato y/o la grasa de la dieta y la absorción de calorías de dicha proteína, carbohidrato y/o grasa alimenticia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto, en el que la administración o reducción de la digestión y absorción de la proteína de la dieta se obtiene inhibiendo la actividad de la proteasa, y/o
- 25 donde la administración o reducción de la digestión y absorción de los carbohidratos de la dieta se obtiene mediante la inhibición de la actividad de la α -glucosidasa y α -amilasa, y/o en el que el control o reducción de la digestión y absorción de la grasa de la dieta se obtiene inhibiendo la actividad de la lipasa.
- 30 De acuerdo con un noveno aspecto, se proporciona una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto para uso en el control, por ejemplo, de reducción de la absorción de glucosa y/o lípidos en un sujeto.
- De acuerdo con un décimo aspecto, se proporciona una composición según el primer o segundo aspecto para su uso en el control, por ejemplo, de la reducción de la glucosa en
- 35 sangre y/o del nivel de lípidos en un sujeto.
- De acuerdo con un undécimo aspecto, se proporciona una composición de acuerdo con el primer aspecto o segundo aspecto para uso en el control, por ejemplo, la reducción de la digestión de proteínas, carbohidratos y/o grasas de la dieta y la absorción de calorías de dicha proteína, carbohidrato o grasa de la dieta en un sujeto.
- 40 De acuerdo con un duodécimo aspecto, se proporciona un método no terapéutico para reducir el peso corporal de un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición De acuerdo con un primer o segundo aspecto.
- De acuerdo con un decimotercer aspecto, se proporciona una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto para uso en la reducción terapéutica del peso corporal de un
- 45 sujeto.

De acuerdo con un decimocuarto aspecto, se proporciona un método para reducir la absorción calórica de las grasas, carbohidratos y/o proteínas de la dieta en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto.

- 5 De acuerdo con un decimoquinto aspecto, se proporciona una composición según el primer o segundo aspecto para uso en la reducción de la absorción calórica de las grasas, carbohidratos y/o proteínas de la dieta en un sujeto.

- 10 De acuerdo con un decimosexto aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir la obesidad y/o el síndrome metabólico en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto.

- 15 De acuerdo con un decimoséptimo aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir la hiperglucemia y/o hiperlipidemia en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto.

De acuerdo con un decimoctavo aspecto, se proporciona una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad y/o síndrome metabólico en un sujeto.

- 20 De acuerdo con un decimonoveno aspecto, se proporciona una composición según el primer o segundo aspecto para uso en el tratamiento o la prevención de la hiperglucemia y/o la hiperlipidemia en un sujeto.

- 25 De acuerdo con un vigésimo aspecto, se proporciona un uso de una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto en la fabricación de un medicamento para controlar, por ejemplo, la reducción de la absorción de glucosa y/o lípidos en un sujeto, o para controlar, por ejemplo, reducir la glucosa y/o el nivel de lípidos en un sujeto, o para tratar o prevenir la obesidad y/o el síndrome metabólico en un sujeto, o para tratar o prevenir la hiperglucemia y/o la hiperlipidemia en un sujeto.

- 30 De acuerdo con un vigesimoprimer aspecto, se proporciona un uso de una composición de acuerdo con el primer o segundo aspecto en la fabricación de un medicamento para controlar, por ejemplo, la reducción de la digestión de proteínas, carbohidratos y/o grasas de la dieta y la absorción de calorías de dichas proteínas, carbohidratos o grasas de la dieta en un sujeto.

Descripción detallada de la invención

- 35 La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento sorprendente de que se puede usar una combinación de una pentosa (por ejemplo, L-arabinosa) y uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, taninos derivados de plantas) para controlar, por ejemplo, reducir la absorción de glucosa (azúcar) y/o lípidos en un sujeto, y/o digestión de proteínas, carbohidratos y/o grasas de la dieta y absorción de calorías de dicha proteínas, carbohidratos y/o grasas de la dieta en un sujeto. Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que la composición inhibe la actividad de enzimas tales como α -glucosidasa, α -amilasa, lipasa y proteasa (por ejemplo, tripsina) en el tracto gastrointestinal.

- 45 La composición comprende una pentosa (un monosacárido con cinco átomos de carbono), por ejemplo aldopentosa (que tiene un grupo funcional aldehído en la posición 1 de la cadena de carbono) y/o cetopentosa (que tiene un grupo funcional cetona en la posición 2 o 3 del carbono. En ciertas realizaciones, la pentosa es una L-pentosa, por ejemplo, L-aldopentosa o L-cetopentosa. En ciertas realizaciones, la pentosa es una D-pentosa, por

ejemplo, D-aldopentosa o D-cetopentosa. En ciertas realizaciones, la pentosa es una aldopentosa seleccionada de L-arabinosa, D-xilosa, L-xilosa, D-ribosa, L-ribosa, D-xilosa, L-xilosa y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la pentosa es seleccionada de L-arabinosa, L-xilosa, L-ribosa, L-xilosa y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones la pentosa es L-arabinosa. Así, en ciertas realizaciones, la composición comprende L-arabinosa. En ciertas realizaciones, la L-arabinosa es derivada de plantas. En ciertas realizaciones, la L-arabinosa es derivada de la planta Zea mays, por ejemplo, maíz, o se deriva de la goma arábica. Otras fuentes de L-arabinosa incluyen bagazo de caña de azúcar, sustancias de base de madera (celulosa) tales como trigo, centeno, arroz y sustancias pécticas de remolacha y pulpas de manzana, así como algunas gomas vegetales.

La composición de la presente invención comprende además uno o más compuestos polifenólicos. En ciertas realizaciones, uno o más compuestos polifenólicos son derivados de plantas. En ciertas realizaciones, uno o más compuestos polifenólicos derivados de plantas son taninos de origen vegetal. En ciertas realizaciones, los taninos derivados de plantas son taninos condensados y/o taninos hidrolizables. Los taninos condensados también se conocen como proantocianidinas, que producen antocianidinas. Los taninos hidrolizables incluyen los galotaninos y los elagitatinos.

En ciertas realizaciones, los taninos derivados de plantas derivan de la planta Vitis spp., Por ejemplo, Vitis vinifera y/o Vitis rotundifolia. En ciertas realizaciones, los taninos derivados de plantas derivan de Vitis vinifera. En ciertas realizaciones, los taninos derivados de plantas están comprendidos dentro de (es decir, son componentes de) las uvas, incluyendo el tallo, la piel, las pulpas y la semilla de la uva. En ciertas realizaciones, los taninos derivados de plantas están comprendidos dentro del extracto de orujo de uva. El extracto de orujo de uva comprende los restos sólidos de las uvas después de prensar, por ejemplo, para zumo. Normalmente contiene pieles, pulpa, semillas y tallos de la fruta. El extracto de orujo de uva es un polvo marrón y astringente producido a partir de la extracción acuosa de orujo de uva. En ciertas realizaciones, el extracto de orujo de uva se deriva de Chardonnay, Grenache, Syrah, Carignan, Mourvèdre, Counoise y/o Alicante.

El extracto de orujo de uva puede comprender tanto taninos como otros tipos de compuestos polifenólicos. En ciertas realizaciones, el extracto de orujo de uva (y, por lo tanto, la composición) contiene taninos condensados y taninos hidrolizables. En ciertas realizaciones, los taninos condensados poseen una mayor actividad en los efectos de unión de enzimas digestivas con respecto a taninos hidrolizables.

En ciertas realizaciones, el extracto de orujo de uva comprende al menos aproximadamente 1% p/p de taninos, es decir, con base en el peso total del extracto de orujo de uva, por ejemplo, al menos aproximadamente 2% p/p de taninos o al menos aproximadamente 3%, o al menos aproximadamente un 5% p/p de taninos, o al menos aproximadamente un 10% p/p de taninos, o al menos aproximadamente un 15% p/p de taninos, o al menos aproximadamente un 20% p/p de taninos, o al menos aproximadamente 25% p/p, o al menos aproximadamente 30% p/p de taninos. En ciertas realizaciones, el extracto de orujo de uva comprende de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, por ejemplo, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, o de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, o de aproximadamente 32% p/p a aproximadamente 38% p/p de taninos, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 35% p/p de taninos. En ciertas realizaciones, el extracto de orujo de uva comprende no más de aproximadamente 50% p/p de taninos, por ejemplo, no más de aproximadamente 45% p/p de taninos, o no más de aproximadamente 40% p/p de taninos, o no más de aproximadamente 35% p/p de taninos.

En lo sucesivo, la invención puede tender a ser discutida en términos de L-arabinosa, y en relación con composiciones que comprenden L-arabinosa y su preparación. La invención no debe interpretarse como limitada a tales realizaciones, y se extiende a otros tipos de pentosa como se ha descrito anteriormente.

- 5 En ciertas realizaciones, la composición comprende L-arabinosa y extracto de orujo de uva. En ciertas realizaciones, la relación en peso de un extracto de L-arabinosa a orujo de uva es de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 40:60, por ejemplo, de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 75:25 a
- 10 aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 65:45 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 40:60, O de aproximadamente 48:52 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 48:52 a aproximadamente 42:58 o de aproximadamente 47:53 a
- 15 aproximadamente 43:57, o de aproximadamente 47:53 a aproximadamente 44:56. En ciertas realizaciones, la relación en peso de L-arabinosa y extracto de orujo de uva es de aproximadamente 46:54. En tales realizaciones, el extracto de orujo de uva puede comprender de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, por ejemplo, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, o de aproximadamente 32% P/p a aproximadamente 38% p/p de taninos, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 35% p/p de taninos.

- En ciertas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 20% p/p de extracto de L-arabinosa y/o al menos aproximadamente 2% p/p de orujo de uva, con base
- 25 en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, la composición comprende al menos aproximadamente 30% p/p de L-arabinosa y/o al menos aproximadamente 3% p/p de extracto de orujo de uva, o al menos aproximadamente 40% p/p de L-arabinosa y/o al menos aproximadamente 4% de extracto de orujo de uva, o al menos aproximadamente 30% p/p de L-arabinosa y/o al menos aproximadamente 10% p/p de extracto de orujo de
- 30 uva, o al menos aproximadamente 30% p/p de L-arabinosa y/o al menos aproximadamente 15% p/p de extracto de orujo de uva y/o al menos aproximadamente 30% p/p de L-arabinosa y/o al menos aproximadamente 20% p/p de extracto de uva y/o al menos aproximadamente 30 % p/p de L-arabinosa y/o al menos aproximadamente 25% p/p de extracto de orujo de uva, o al menos aproximadamente 30% p/p de L-arabinosa y al menos aproximadamente
- 35 30% p/p de extracto de orujo de uva. En tales realizaciones, el extracto de orujo de uva puede comprender de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, por ejemplo, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, o de aproximadamente 32% P/p a aproximadamente 38% p/p de taninos, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 35% p/p de taninos.

- 40 En ciertas realizaciones, la cantidad total de extracto de L-arabinosa y de orujo de uva no constituye más que aproximadamente 95% p/p de la composición, por ejemplo, no más de 90% p/p de la composición, no más de aproximadamente 80% p/p de la composición, o no más de aproximadamente 70% p/p de la composición, o no más de aproximadamente 60% p/p de la composición, o no más de aproximadamente 50% p/p de la composición. En tales
- 45 realizaciones, la relación en peso de L-arabinosa a extracto de orujo de uva puede ser de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 40:60, por ejemplo, de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 65:45 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 60:40 a
- 50 aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 40:60, o de

aproximadamente 50:50 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 48:52 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 48:52 a aproximadamente 42:58 o de aproximadamente 47:53 a aproximadamente 43:57, o de aproximadamente 47:53 a aproximadamente 44:56. En tales realizaciones, el extracto de orujo de uva puede comprender de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, por ejemplo, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, o de aproximadamente 32% p/p a aproximadamente 38% p/p de taninos, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 35% p/p de taninos.

En ciertas realizaciones, la composición comprende además fibras de dietas de origen vegetal y/o no vegetal. El término "fibra de dieta" usado aquí tiene su significado normal para este término. Se considera generalmente como la porción indigestible de alimento derivado de plantas. Típicamente, hay dos componentes principales de la fibra de dieta: fibra soluble, que se disuelve en agua, y fibra insoluble, que no se disuelve en agua. Las fibras solubles incluyen quitosano, goma arábica, goma guar, pectina baja en metoxi y alta en metoxi, glucanos beta de avena y/o cebada, carragenano, psyllium, ciclodextrina y derivados de los mismos. Las fibras insolubles incluyen fibra de cáscara, fibra de cáscara de guisante, fibra de cáscara de soja, fibra de cotiledón de soja, fibra de remolacha azucarera, celulosa, salvado de maíz y derivados de los mismos. En ciertas realizaciones, la fibra de dieta se deriva de *Abelmoschus* spp. En ciertas realizaciones, la fibra de dieta es polvo o fibra de okra. En ciertas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90% en peso de fibra de dieta, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 80% en peso, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 70% en peso, o de aproximadamente Del 1% al 60% en peso, del 1% al 50% en peso, del 5% al 50% en peso, del 10% al 50% en peso, o del 20% a aproximadamente 50% en peso de fibra de dieta, con base en el peso total de la composición.

En ciertas realizaciones, la composición comprende además otros agentes biológicamente activos, por ejemplo, agentes biológicamente activos adecuados para tratar la obesidad y/o enfermedades metabólicas tales como el síndrome metabólico. En ciertas realizaciones, el agente biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste en agentes que alteran la absorción, incluyendo inhibidores de la lipasa, por ejemplo, orlistat y cetilistat, aglutinantes de grasa, por ejemplo, polvo de cladodio de *Opuntia ficus indica* deshidratado, inhibidores de alfa-amilasa, por ejemplo, extracto de judía blanca e inhibidores de alfa-glucosidasa, por ejemplo, acarbose y taninos; Agentes que alteran el apetito, incluyendo agentes farmacéuticos, por ejemplo, sibutramina, fentermina, dietilpropion, rimonabant, benzfetamina y agentes nutracéuticos, por ejemplo, extracto de patata y proteína; agentes que alteran el metabolismo, tales como monoxidina, extracto de té verde, extracto de *Garcinia cambogia*, extracto de *Citrus aurantium*; agentes que disminuyen el colesterol, incluyendo estatinas, por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, lovastatina, pravastatina y rosuvastatina, etc., fibratos (gemfibrosil, bezafibrato, fenofibrato o ciprofibrato), cecuestrantes de ácidos biliares, por ejemplo, colestipol, colestiramina y nutracéuticos, por ejemplo, esteroides vegetales o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el agente o agentes biológicamente activos están presentes en la composición en una cantidad que varía de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 50% en peso, con base en el peso total de la composición, por ejemplo, aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 15% en peso, o desde aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 10% en peso, o desde aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 5% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 3% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 2% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso. % Hasta aproximadamente 1% en peso, o desde aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 5% en peso, o desde

aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 2% en peso, o desde aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 1% en peso, o desde aproximadamente 0,001% en peso a 20 aproximadamente 0,5% en peso, o desde aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 0,1% en peso, o desde aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 0,01% en peso. %.

En ciertas realizaciones, la composición comprende además un ingrediente nutriente seleccionado del grupo que consiste en vitaminas y minerales, y combinaciones de los mismos. La vitamina puede ser uno o más de vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B12, caratenoides (incluyendo betacaroteno, zeaxantina, luteína y licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, y sales y derivados de los mismos. El mineral puede ser uno o más de calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, cobalto, boro, yodo, sodio, potasio, molibdeno, selenio, cromo, flúor y cloruro. Si está presente, en ciertas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 50% en peso de vitaminas y/o minerales con base en el peso total de la composición, por ejemplo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% en peso, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% en peso, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, o 20 de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3%, o de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2%, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1% de vitaminas y/o minerales, con base en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 5% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 2% en peso, o de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 1% en peso, o de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,5% en peso, o de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,1% en peso, o de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,01% en peso por peso de vitaminas y/o minerales, con base en el peso total de la composición.

La composición de la presente invención se puede administrar en forma de una composición que comprende cualquier componente adicional adecuado. La composición puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica (medicamento), adecuadamente para administración oral (por ejemplo tableta, cápsula, polvo, líquido y similares). La composición puede ser alternativamente una composición nutracéutica, por ejemplo, un producto alimenticio, suplemento alimenticio, suplemento dietético, suplemento de salud, producto de reemplazo de comida, bebida, suplemento de bebida, aditivo alimentario, pienso o aditivo para piensos.

El término "composición farmacéutica" o "medicamento" en el contexto de esta invención significa una composición que comprende (una cantidad farmacéuticamente eficaz de) la L-arabinosa y uno o más compuestos polifenólicos y adicionalmente uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición puede contener además ingredientes seleccionados, por ejemplo, de diluyentes, adyuvantes, excipientes, vehículos, agentes conservantes, cargas, aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación. Las composiciones pueden tomar la forma, por ejemplo, de preparaciones sólidas que incluyen **tabletas**, cápsulas, grageas, pastillas, gránulos, polvos, pellas y sobres; y preparaciones líquidas que incluyen elixires, jarabes, suspensiones, aerosoles, emulsiones y soluciones. En general, se pueden encontrar

técnicas y formulaciones en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

5 En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral, el ingrediente o ingredientes activos pueden mezclarse con uno o más vehículos farmacéuticamente
aceptables, tales como fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: diluyentes, cargas
o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, celulosa
microcristalina y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa,
10 hipromelosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gelatina, polivinilpirrolidonas,
acetato de polivinilo, sacarosa y/o acacia; agentes desintegrantes, tales como almidón, por
ejemplo, almidón de patata o tapioca, derivados de almidón tales como almidón glicolato de
sodio, crospolivinilpirrolidona, carbonato cálcico, croscarmelosa sódica, ácido algínico y
ciertos silicatos; lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio,
15 ácido esteárico, sulfato estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles sólidos, solubilizantes
tales como laurilsulfato de sodio, agentes aromatizantes y colorantes y mezclas de los
mismos.

20 Las tabletas y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la
invención pueden prepararse opcionalmente con recubrimientos y envolturas, tales como
recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación
farmacéutica. También pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta
o controlada del ingrediente o ingredientes activos en la misma usando, por ejemplo,
25 polímeros naturales y sintéticos tales como metacrilatos de hidroxipropilmetil celulosa
respectivamente, en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación
deseado, también pueden usarse otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas.
Estas composiciones también pueden contener opcionalmente colorantes y/o agentes
opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o ingredientes
30 activos solamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal,
opcionalmente, de manera retardada.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende vehículos y/o excipientes
farmacéuticamente aceptables seleccionados de uno o más de aglutinantes, diluyentes,
35 lubricantes y agentes de recubrimiento.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende no más de
aproximadamente 50% p/p de vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable, por
ejemplo, no más de aproximadamente 45% p/p de vehículo y/o excipientes
farmacéuticamente aceptables, o no más de aproximadamente 40% en peso de vehículo y/o
35 excipientes farmacéuticamente aceptables, o no más de aproximadamente 35% p/p de
vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la
composición farmacéutica comprende al menos aproximadamente 1% p/p, o al menos
aproximadamente 10% p/p, o al menos aproximadamente 15% p/p, o al menos
aproximadamente 20% p/p, o al menos aproximadamente 25% p/p, o al menos
40 aproximadamente 30% p/p de vehículo y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por
ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol para administración oral. Las
preparaciones líquidas también pueden formularse en solución acuosa de
polietilenglicol. En ciertas realizaciones, el ingrediente o ingredientes activos, es decir, L-
45 arabinosa y extracto de orujo de uva, pueden mezclarse con uno o más vehículos
farmacéuticamente aceptables, tales como agua y/o cualquiera de los siguientes: disolvente
tal como propilenglicol, alcohol; humectantes tal como glicerol; edulcorantes tales como
glucosa líquida, jarabe de maíz y sacarosa; edulcorantes artificiales tales como aspartamo,
estevia y sucralosa; conservantes tales como benzoatos y parabenos;

modificadores/espesantes de viscosidad tales como gomas y alginatos; agentes reguladores; agentes aromatizantes y agentes colorantes.

5 También se incluyen preparaciones en forma sólida, por ejemplo, **tabletas**, gránulos y polvo, que están destinados a ser convertidos, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones de forma sólida particulares se proporcionan más convenientemente en forma de dosis unitaria y, como tales, se usan para proporcionar una única unidad de dosificación líquida. Alternativamente, puede proporcionarse suficiente
10 sólido de manera que se puedan reconstituir múltiples dosis individuales de líquido cuando se requiera, midiendo volúmenes predeterminados de la preparación de la forma sólida como con una cuchara u otro dispositivo de medición. Las preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse en forma líquida pueden contener, además del material activo, aromatizantes, colorantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares. El líquido utilizado para
15 preparar la preparación de forma líquida puede ser agua, agua isotónica, jugos, leche, etanol, y similares, así como mezclas de los mismos.

Los términos "alimento", "producto alimenticio", "suplemento alimenticio", "suplemento dietético", "suplemento de salud", "producto de reemplazo de comida", "bebida" y "suplemento de bebida" utilizados aquí tienen los significados normales para esos términos
20 y no están restringidos a preparaciones farmacéuticas. Otras formas de composición también se incluyen dentro de la presente invención. Pueden incluir, por ejemplo, un precursor de producto alimenticio tal como un polvo rehidratable o un precursor de bebida tal como un polvo dispersable en agua, leche u otro líquido.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser combinadas con un alimento o alimento antes del consumo oral. Las preparaciones en forma sólida
25 pueden mezclarse en el alimento o producto alimenticio o aplicarse al alimento o al producto alimenticio, por ejemplo, por aspersión sobre el alimento o el producto alimenticio. Tales formas sólidas incluyen polvos, gránulos, pellas y similares. Estos alimentos o productos alimenticios incluyen, sin limitación, comidas preparadas (cocidas o frescas), sopas, productos lácteos (por ejemplo, yogur, nata, nata agria), productos a base de harina tales como pan y pastas, aperitivos o artículos de conveniencia tales como barras (por ejemplo, barras de chocolate), productos de confitería y similares.

En ciertas realizaciones, el alimento o producto alimenticio, y similares, comprende de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 50% en peso de la composición de la invención descrita en el presente documento, con base en el peso total del alimento o
35 producto alimenticio, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 40% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 30% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 20% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 15% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso, o desde
40 aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 8% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 6% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 4% en peso, o desde aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 2% en peso de la composición de la invención descrita en el presente documento. En ciertas realizaciones, el alimento o producto alimenticio, y similares, comprenden al menos aproximadamente 0,2% en peso de las composiciones de la invención descritas en este documento, con base en el peso total del alimento o producto alimenticio, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,5% en peso, o al menos aproximadamente 1% en peso, o al menos aproximadamente 5% en peso de la
45 composición de la invención descrita en el presente documento.
50

En ciertas realizaciones, la composición se administra diariamente por vía oral al sujeto. Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que la composición inhibe la actividad de enzimas tales como α -glucosidasa, α -amilasa, lipasa y tripsina en el tracto gastrointestinal y, de este modo, logra una reducción en la absorción de calorías de las grasas, carbohidratos y/o proteínas de la dieta. La composición se administra deseablemente antes, con o después de una comida, dependiendo de la naturaleza de la forma de dosificación oral; por ejemplo, se puede administrar una cápsula o un polvo aproximadamente de 15 minutos a 60 minutos antes o después de una comida, por ejemplo, de 15 minutos a 30 minutos antes o de 30 minutos a 45 minutos después de una comida.

La cantidad de composición administrada puede variarse dependiendo de los requerimientos del sujeto y la cantidad de macronutrientes, es decir, grasas, carbohidratos y proteína en el alimento o dieta que se consume. Para aplicaciones terapéuticas, la cantidad de composición administrada puede variarse dependiendo de los requisitos del sujeto, la gravedad de la afección que se está tratando y la cantidad de calorías en el alimento o dieta que se consume. La determinación de la cantidad/dosificación apropiada para una situación particular está dentro del dominio de la técnica. Por ejemplo, para aplicaciones terapéuticas, un médico o veterinario con conocimientos ordinarios en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. La cantidad/dosificación total diaria se puede dividir y administrar con las comidas en porciones durante el día si se desea.

En general, una dosis diaria adecuada de una composición de acuerdo con la invención será la cantidad de la composición que es la dosis más baja eficaz para producir el efecto deseado, por ejemplo, un efecto terapéutico, y/o para reducir el azúcar en sangre y/o la absorción de lípidos. Se contempla que se puede usar una amplia gama de dosis, debido a la naturaleza no tóxica de la composición. Por ejemplo, la dosis de la composición puede ser de hasta 15 g por día, con la relación en peso de L-arabinosa y extracto de orujo de uva de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 40:60, por ejemplo, hasta aproximadamente 10 g por día, o hasta aproximadamente 5 g por día. En ciertas realizaciones, las dosis de la composición están en el intervalo de 100 mg a aproximadamente 3 g por día, con la relación en peso de L-arabinosa y extracto de orujo de uva de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 40:60, que puede administrarse como dos o tres o más subdosis administradas separadamente a intervalos apropiados (por ejemplo, después de cada comida) a lo largo del día, opcionalmente en formas de dosificación unitaria. En ciertas realizaciones, la dosis de la composición puede ser de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 3 g de cada componente por día, por ejemplo, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 3 g de cada componente por día, o de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 2,5 g de cada componente por día, o de aproximadamente 1000 mg a aproximadamente 2000 mg de cada componente por día. En ciertas realizaciones, la composición puede administrarse dos o tres veces al día, opcionalmente antes, con o después de una comida. En ciertas realizaciones, la dosis por comida no es más que aproximadamente 5 g de la composición, por ejemplo, no más de aproximadamente 3 g de la composición, por ejemplo, no más de aproximadamente 2,5 g de la composición.

Como se expone en la descripción precedente, la relación en peso de L-arabinosa a extracto de orujo de uva puede ser de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 40:60. Por lo tanto, la dosis diaria de L-arabinosa puede estar en el intervalo de 250 mg a 10 g por día; mientras que la dosis diaria de extracto de orujo de uva puede estar en el intervalo de 50 mg a 2 g por día. Por ejemplo, la dosis diaria recomendada de la composición puede ser de 2,6 g, es decir, la composición puede contener 2400 mg de L-arabinosa y 180 mg de extracto de orujo de uva. En otro ejemplo, la composición puede contener 920 mg de L-arabinosa y 1080 mg de extracto de orujo de uva, para una dosificación total de 2 g por día.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden utilizarse en diversas aplicaciones terapéuticas.

5 La expresión "tratar o prevenir" y términos análogos utilizados aquí se refieren a todas las formas de asistencia sanitaria destinadas a eliminar o evitar el trastorno o a aliviar sus síntomas, incluyendo el cuidado preventivo y curativo, según se juzgue de acuerdo con cualquiera de los ensayos disponibles de acuerdo con la práctica médica prevalente. Una intervención que apunta con expectativas razonables para lograr un resultado particular pero no siempre lo hace se incluye dentro de la expresión "tratar o prevenir". Una intervención que tenga éxito en retardar o detener la progresión de un trastorno se incluye dentro de la
10 expresión "tratar o prevenir".

La expresión "susceptible a" y los términos análogos usados en el presente documento se refieren particularmente a individuos con un riesgo mayor que el normal de desarrollar una enfermedad, por ejemplo, obesidad y/o síndrome metabólico, evaluados usando los factores de riesgo conocidos para el individuo o enfermedad, por ejemplo obesidad/síndrome
15 metabólico. Tales individuos pueden clasificarse, por ejemplo, por tener un riesgo sustancial de desarrollar la enfermedad, por ejemplo, obesidad y/o síndrome metabólico, en la medida en que se prescribirán medicamentos y/o se harán recomendaciones de dietas, de estilo de vida o similares para ese individuo.

20 En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En otras realizaciones, el sujeto es un mamífero distinto de un ser humano, como se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, la composición según los aspectos primero y segundo de la presente invención se puede usar para inhibir enzimas, por ejemplo, una o más enzimas digestivas.

25 La α -glucosidasa de mamífero es una glucosidasa que actúa sobre enlaces 1,4- α . Es una enzima que descompone los carbohidratos (como el almidón) y los disacáridos (como el azúcar de mesa) en glucosa. Los carbohidratos y los disacáridos se convierten normalmente en azúcares simples, que pueden ser absorbidos por el intestino. De este modo, se esperaba que la reducción (es decir, la inhibición) de la actividad de α -glucosidasa redujera la absorción de azúcar y, por lo tanto, se esperaba que redujera los niveles de azúcar en
30 sangre.

La α -amilasa de mamífero es una enzima que hidroliza enlaces α de polisacáridos α -enlazados grandes, tales como almidón u otros carbohidratos complejos, que producen glucosa y maltosa, que pueden ser absorbidos a través del intestino. De este modo, se esperaba que la reducción (es decir, la inhibición) de la actividad de la α -amilasa redujera la absorción de azúcar y, por lo tanto, se esperaba que redujera los niveles de azúcar en
35 sangre.

La lipasa de mamífero es una enzima que cataliza la hidrólisis de los lípidos y, por lo tanto, ayuda en la digestión de las grasas de la dieta. De este modo, se espera que la reducción (es decir, la inhibición) de la actividad de la lipasa reduzca la absorción de grasas de la dietas y, por tanto, reduzca el nivel de lípidos.
40

La proteasa de mamífero (por ejemplo, tripsina, pepsina y/o quimotripsina) es una familia de enzimas que hidrolizan proteínas, descomponiendo las proteínas en péptidos más pequeños, que pueden ser hidrolizados en aminoácidos, haciéndolos disponibles para su absorción en el torrente sanguíneo. De este modo, se esperaba que la reducción (es decir, la inhibición) de la actividad de una proteasa (por ejemplo, tripsina, pepsina y/o quimotripsina) redujera la absorción de calorías de la proteína de la dieta, lo que puede ser deseable. En ciertas realizaciones, la proteasa es un miembro de la familia de serina
45

proteasa. En ciertas realizaciones, la proteasa es un miembro de la familia de la aspartato proteasa.

5 Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que la combinación de L-arabinosa y/o uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, taninos derivados de extracto de orujo de uva) se une con α -amilasa y α -glucosidasa, inhibiendo la actividad de las enzimas. Inesperadamente, en ciertas realizaciones se ha encontrado que la combinación de L-arabinosa y uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, taninos derivados de extracto de orujo de uva) proporciona un aumento en la inhibición de α -amilasa y/o α -glucosidasa. La combinación de L-arabinosa y/o uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, taninos derivados de extracto de orujo de uva) también puede inhibir ventajosamente la actividad de la lipasa y la proteasa (por ejemplo, tripsina). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, las composiciones según los aspectos primero y segundo de la presente invención pueden usarse para inhibir simultáneamente la actividad de α -amilasa, α -glucosidasa, lipasa y proteasa (por ejemplo, tripsina). Por lo tanto, en ciertas realizaciones, la composición del primer aspecto de la presente invención se denomina una composición inhibidora de enzimas, es decir, tiene la función de inhibir la actividad enzimática. La combinación de L-arabinosa y uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, taninos de extracto de orujo de uva) puede estar presente en cantidades adecuadas relativas, tal como se describe en el presente documento, de modo que la combinación actúe para inhibir la actividad de uno o más de α -amilasa, α -glucosidasa, lipasa y proteasa (por ejemplo, tripsina, pepsina o quimotripsina).

25 Las propiedades inhibidoras de las composiciones de acuerdo con los aspectos primero y segundo de la presente invención pueden determinarse in vivo o in vitro. Los métodos in vitro para determinar la inhibición de las composiciones de la presente invención se describen en la sección de Ejemplos siguiente. Por ejemplo, una propiedad inhibidora de la composición puede expresarse en términos de la cantidad de la composición requerida para inhibir la actividad de una cantidad determinada de enzima en un 50% (es decir, una IC50 expresada en μg o mg de la composición por ml de enzima).

30 En ciertas realizaciones, la composición tiene una IC50 para la α -amilasa menos de aproximadamente 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$, por ejemplo, menos de aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ o menos de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

35 En ciertas realizaciones, la composición tiene una IC50 para la α -glucosidasa de menos de aproximadamente 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$, por ejemplo, menos de aproximadamente 750 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 650 $\mu\text{g}/\text{ml}$ o menos de aproximadamente 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

40 En ciertas realizaciones, la composición tiene una IC50 para tripsina de menos de aproximadamente 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$, por ejemplo, menos de aproximadamente 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

En ciertas realizaciones, la composición tiene una IC50 para la lipasa de menos de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, por ejemplo, menos de aproximadamente 75 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$, o menos de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

45 En ciertas realizaciones, la composición tiene:

una IC50 para la α -amilasa de menos de aproximadamente 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y

una IC50 para la α -glucosidasa de menos de aproximadamente 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y

una IC50 para tripsina de menos de aproximadamente 50 µg/ml, y

una IC50 para la lipasa de menos de aproximadamente 10 µg/ml.

5 De acuerdo con ciertas realizaciones, se proporciona un método in vivo para inhibir una enzima seleccionada de una o más de α -glucosidasa, α -amilasa, lipasa y tripsina, comprendiendo dicho método poner en contacto la enzima con una composición según los aspectos primero y segundo de la presente invención, es decir, una composición que comprende una combinación de L-arabinosa y uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, taninos derivados de extracto de orujo de uva).

10 De acuerdo con ciertas realizaciones, se proporciona un método in vitro para inhibir una enzima seleccionada de una o más de α -glucosidasa, α -amilasa, lipasa y tripsina, comprendiendo dicho método poner en contacto la enzima con una composición de acuerdo con los aspectos primero y segundo de la presente invención, es decir, una composición que comprende una combinación de L-arabinosa y uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, taninos derivados de extracto de orujo de uva).

15 Además, debido a que se ha encontrado que la composición que comprende la combinación de L-arabinosa y uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, taninos derivados de extracto de orujo de uva) inhibe la actividad de enzimas digestivas, las composiciones según ciertas realizaciones se usan en un método para controlar, por ejemplo, reducir, los niveles de glucosa en sangre en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con ciertas realizaciones descritas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el método es un método para reducir los niveles de azúcar en sangre en un sujeto. En ciertas realizaciones, el control o reducción de los niveles de glucosa en sangre se obtiene inhibiendo la actividad de α -glucosidasa y α -amilasa, y reduciendo la absorción de glucosa.

25 Además, las composiciones de acuerdo con ciertas realizaciones pueden usarse en un método para controlar, por ejemplo, la reducción de los niveles de lípidos en sangre en un sujeto. El lípido sanguíneo incluye colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con ciertas realizaciones descritas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el método es un método para reducir los niveles de lípidos en sangre en un sujeto. En ciertas realizaciones, el control o reducción de los niveles de lípidos se obtienen inhibiendo la actividad de la lipasa y reduciendo la absorción de lípidos. En ciertas realizaciones, el método incluye enlazar la grasa de la dieta y, por lo tanto, reducir de la absorción de grasa. En tales realizaciones, la composición puede comprender adicionalmente una fibra de dieta tal como polvo de okra o fibra que tiene propiedades de enlazamiento de la grasa de la dieta.

Además, las composiciones de acuerdo con ciertas realizaciones pueden usarse en un método para controlar, por ejemplo, reducir, la absorción de aminoácidos de la proteína consumida en la dieta de un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición de acuerdo con ciertas realizaciones descritas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el método es un método para reducir la absorción de calorías de la proteína consumida en la dieta de un sujeto. En ciertas realizaciones, el control o reducción de la absorción de calorías de la proteína de la dieta se obtiene inhibiendo la actividad de una proteasa, tal como tripsina, pepsina o quimotripsina.

45 Las composiciones de acuerdo con ciertas realizaciones pueden usarse en un método para controlar, por ejemplo, reducir, la absorción de calorías a partir de carbohidrato de la dieta y/o grasa consumida en la dieta de un sujeto. En ciertas realizaciones, el control o reducción

de la absorción de calorías a partir de dicho carbohidrato y/o grasa de la dieta se obtiene inhibiendo la actividad de α -glucosidasa y α -amilasa y lipasa, respectivamente.

De acuerdo con los métodos y aplicaciones terapéuticas de la presente invención descritos en el presente documento, la composición descrita en el presente documento (es decir, L-arabinosa y la fuente de uno o más compuestos polifenólicos, tal como extracto de orujo de uva) se administra en una cantidad efectiva de tal forma que se reducen la absorción de glucosa y/o lípidos, y/o la absorción de calorías de la proteína de la dieta, y por lo tanto se reducen el azúcar en la sangre, los niveles de lípidos y la ingesta de calorías. Se entenderá que una cantidad efectiva es una cantidad que es efectiva para reducir la absorción de azúcar, lípidos y/o calorías, es decir, y que puede producir un efecto terapéutico. Una cantidad efectiva incluye cualquiera de las dosis, dosificaciones o regímenes de dosificación descritos anteriormente, cada uno de los cuales es pertinente a la cantidad de L-arabinosa y la fuente de uno o más compuestos polifenólicos.

En ciertas realizaciones, en cada una de las aplicaciones terapéuticas descritas anteriormente, la cantidad total de L-arabinosa y extracto de orujo de uva (es decir, la fuente de uno o más taninos derivados de plantas) no constituye más del 90% p/p de la composición, por ejemplo, no más de aproximadamente 80% p/p de la composición, o no más de aproximadamente 70% p/p de la composición, o no más de aproximadamente 60% p/p de la composición, o no más de aproximadamente 50% p/p de la composición. En tales realizaciones, la relación en peso de L-arabinosa a extracto de orujo de uva puede ser de aproximadamente 95:5 a aproximadamente 40:60, por ejemplo, de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 85:15 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 70:30 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 65:45 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 60:40 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 55:45 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 50:50 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 48:52 a aproximadamente 40:60, o de aproximadamente 48:52 a aproximadamente 42:58 o de aproximadamente 47:53 a aproximadamente 43:57, o de aproximadamente 47:53 a aproximadamente 44:56. En tales realizaciones, el extracto de orujo de uva puede comprender de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, por ejemplo, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 40% p/p de taninos, o de aproximadamente 32% p/p a aproximadamente 38% p/p de taninos, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 35% p/p de taninos.

La obesidad es una condición médica en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado en la medida en que puede tener un efecto adverso sobre la salud, lo que reduce la esperanza de vida y/o aumenta los problemas de salud. Los sujetos son considerados obesos cuando su índice de masa corporal (IMC), una medida obtenida dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de la altura de la persona en metros, excede 30 kg/m² o más.

La obesidad aumenta la probabilidad de diversas enfermedades, particularmente enfermedades del corazón, diabetes tipo 2, apnea obstructiva de sueño, ciertos tipos de cáncer y osteoartritis.

El IMC se calcula dividiendo la masa del sujeto por el cuadrado de su altura, típicamente expresada en unidades métricas:

$$\text{IMC} = \text{peso en kilogramos} / (\text{altura en metros})^2$$

Las definiciones más comúnmente utilizadas, establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997 y publicadas en 2000, proporcionan los valores enumerados en la tabla siguiente.

IMC	Clasificación
< 18.5	Bajo de peso
18.5 - 24.9	Peso normal
25.0 - 29.9	sobrepeso
30.0 - 34.9	obesidad clase I
35.0 - 39.9	obesidad clase II
≥ 40.0	obesidad clase III

5

El síndrome metabólico es una combinación de trastornos médicos que, al presentarse juntos, aumentan el riesgo de que un sujeto desarrolle enfermedades como las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. El síndrome metabólico también se conoce como síndrome metabólico X, síndrome cardiometabólico, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome de Reaven (llamado así por Gerald Reaven) y CHAOS (en Australia).

10

Hay varias definiciones diferentes para el síndrome metabólico, como sigue:

15

La definición mundial de síndrome metabólico de la Federación Internacional de Diabetes (2006) es: obesidad central (definida como circunferencia de cintura con valores específicos por etnia) y cualquiera de dos de los siguientes:

20

- triglicéridos elevados: > 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o tratamiento específico para esta anomalía lipídica
- colesterol HDL reducido: <40 mg/dL (1,03 mmol/L) en hombres, <50 mg/dL (1,29 mmol/L) en mujeres o tratamiento específico para esta anomalía lipídica
- presión arterial elevada (PA): PA sistólica > 130 o PA diastólica > 85 mmHg, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada
- glucosa plasmática en ayunas elevada (FPG): > 100 mg/dL (5,6 mmol/L) o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada

25

Si el IMC de un sujeto es superior a 30 kg/m², se puede suponer obesidad central y no es necesario medir la circunferencia de la cintura.

30

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (1999) requieren la presencia de cualquiera de diabetes mellitus, tolerancia alterada a la glucosa, glucosa en ayunas alterada o resistencia a la insulina, y dos de los siguientes:

- presión arterial: ≥ 140/90 mm Hg
- dislipemia: triglicéridos (TG): ≥ 1,695 mmol/L y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) ≤ 0,9 mmol/L (hombre), ≤ 1,0 mmol/L (mujer)

- obesidad central: relación cintura: cadera > 0,90 (hombre); > 0,85 (mujer), o índice de masa corporal > 30 kg/m²
 - microalbuminuria: proporción de excreción urinaria de albúmina ≥ 20 µg/min o razón albúmina: creatinina ≥ 30 mg/g
- 5 El Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (1999) requiere resistencia a la insulina definida como el 25% superior de los valores de insulina en ayunas entre los individuos no diabéticos y cualquiera de dos o más de los siguientes:
- obesidad central: circunferencia de la cintura ≥ 94 cm (hombre), ≥ 80 cm (mujer)
 - dislipidemia: TG ≥ 2,0 mmol/L y/o HDL-C <1,0 mmol/L o tratada por dislipidemia
- 10 • hipertensión arterial: presión arterial ≥ 140/90 mmHg o medicación antihipertensiva
- glucosa plasmática en ayunas ≥ 6.1 mmol/L
- El Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos, Panel de Tratamiento de Adultos III (2001) requiere al menos tres de los siguientes:
- 15 • obesidad central: circunferencia de cintura ≥ 102 cm o 40 pulgadas (hombre), ≥ 88 cm o 36 pulgadas (mujer)
- dislipemia: TG ≥ 1,7 mmol/L (150 mg/dl)
 - dislipemia: HDL-C <40 mg/dL (hombre), <50 mg/dL (mujer)
 - presión arterial ≥ 130/85 mm Hg, o tratada para hipertensión
 - glucosa plasmática en ayunas ≥ 6.1 mmol/L (110 mg/dl)
- 20 En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico es como se define de acuerdo con la definición mundial de síndrome metabólico de la Federación Internacional de Diabetes (2006).
- En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico se define según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (1999).
- 25 En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico es como se define de acuerdo con el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (1999).
- En ciertas realizaciones, el síndrome metabólico es como se define de acuerdo con el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos, Panel de Tratamiento de Adultos III (2001).
- 30 De acuerdo con los métodos y aplicaciones terapéuticas de la presente invención descritos en el presente documento, la composición descrita en el presente documento (es decir, L-arabinosa y la fuente de uno o más compuestos polifenólicos, tal como extracto de orujo de uva) se administra en una cantidad efectiva de tal forma que trata o previene la obesidad y/o una enfermedad metabólica (por ejemplo, síndrome metabólico). Se entenderá que una
- 35 cantidad efectiva es una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir la obesidad y/o una enfermedad metabólica (por ejemplo, síndrome metabólico), es decir, para producir un efecto terapéutico. Una cantidad efectiva incluye cualquiera de las dosis, dosificaciones o regímenes de dosificación descritos anteriormente, cada uno de los cuales es pertinente a la cantidad de L-arabinosa y la fuente de uno o más compuestos polifenólicos.
- 40 La hiperglucemia, o azúcar alta en la sangre se refiere a una condición en la que la glucosa circula en el plasma sanguíneo es de una cantidad excesiva. Esto generalmente ocurre

cuando el nivel de glucosa es superior a 11,1 mmol/l (200 mg/dl), pero los síntomas pueden no comenzar a notarse hasta alcanzar valores aún más altos como 15-20 mmol/l (~ 250-300 mg/dl). Según las pautas de la American Diabetes Association, un sujeto con un rango consistente entre ~ 5,6 y ~ 7 mmol/l (100-126 mg/dl) de glucosa en sangre se considera

5

hiperglucémico, mientras que por encima de 7 mmol/l (126 mg/dl) generalmente se considera que tiene diabetes. Los niveles crónicos superiores a 7 mmol/l (125 mg/dl) pueden producir daños en los órganos.

La hiperlipidemia se refiere a una afección en la que hay niveles anormalmente elevados de cualquiera o de todos los lípidos y/o lipoproteínas en la sangre. Es la forma más común de

10

15

dislipidemia. Las hiperlipidemias se dividen generalmente en subtipos primarios y secundarios. La hiperlipidemia primaria se debe generalmente a causas genéticas (como una mutación en una proteína receptora), mientras que la hiperlipidemia secundaria surge debido a otras causas subyacentes, como la diabetes u otras condiciones médicas. Las anomalías en los lípidos y las lipoproteínas son comunes en la población general y se consideran un factor de riesgo modificable para la enfermedad cardiovascular debido a su influencia en la aterosclerosis.

Por lo tanto, de acuerdo con otros métodos terapéuticos y aplicaciones de la presente invención descritos en el presente documento, la composición descrita en el presente documento (es decir, L-arabinosa y la fuente de uno o más compuestos polifenólicos, tales

20

25

como extracto de orujo de uva) se administra en una cantidad tal que se trata o previenen la hiperglucemia y/o la hiperlipidemia. Se entenderá que una cantidad efectiva es una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir la hiperglucemia y/o la hiperlipidemia, es decir, para producir un efecto terapéutico. Una cantidad efectiva incluye cualquiera de las dosis, dosificaciones o regímenes de dosificación descritos anteriormente, cada uno de los cuales es pertinente a la cantidad de L-arabinosa y la fuente de uno o más compuestos polifenólicos.

30

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse combinando L-arabinosa y una fuente de uno o más compuestos polifenólicos, por ejemplo, extracto de orujo de uva, opcionalmente con uno o más de los otros ingredientes descritos en el presente documento, tales como una fuente adicional de fibra de dieta, vitaminas, minerales y/u otros agentes biológicamente activos, en cantidades adecuadas para obtener una composición que tenga la cantidad deseada de cada componente.

En ciertas realizaciones, se prepara una mezcla de la L-arabinosa y una fuente de uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, extracto de orujo de uva) y opcionalmente uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente invención mezclando la L-arabinosa y la fuente de uno o más compuestos polifenólicos (por ejemplo, extracto de orujo de uva), y opcionalmente uno o más de los ingredientes adicionales descritos en el presente documento. Tales métodos son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, métodos conocidos en la industria alimenticia, tales como los usados en la preparación de barras de

35

40

45

alimentos saludables, y similares. Este proceso puede comprender además una etapa de conformación, en la que la mezcla es moldeada, prensada, secada por pulverización o conformada de otro modo en una forma, por ejemplo, una barra, bola, pastilla o aglomerados (por ejemplo, aglomerados del tipo que se encuentran en los cereales para desayuno y similares), preferiblemente con dimensiones adecuadas para el consumo oral por un animal humano u otro mamífero de los tipos descritos en el presente documento.

Además de ser útil para aplicaciones y tratamientos humanos, la presente invención también es útil en una gama de mamíferos, que también pueden verse afectados por altos niveles de azúcar en sangre y/o lípidos, obesidad y aumento de peso. Estos mamíferos incluyen primates no humanos (por ejemplo, monos y lémures), por ejemplo en zoológicos, animales

de compañía tales como gatos o perros, animales de trabajo y deportivos tales como perros, caballos y ponis, animales de granja, por ejemplo cerdos, ovejas, cabras, ciervos, bueyes y ganado, y animales de laboratorio tales como roedores (por ejemplo conejos, ratas, ratones, hámsteres, jerbos o cobayas).

- 5 La composición tal como se describe en el presente documento puede utilizarse en un método para controlar, por ejemplo, reducir, el peso de un sujeto. Tales métodos no pueden aliviar o tratar un trastorno tratable, sino que permiten a un sujeto mantener un peso saludable (por ejemplo, un IMC de 18,5-24,9), o permitir que un sujeto con sobrepeso (por ejemplo, un sujeto que tiene un IMC de 25,0-29.9) reduzca su peso (es decir, reduzca su
- 10 IMC de 25), preferiblemente a un peso saludable, o para reducir, minimizar, mejorar o prevenir el aumento de peso en un sujeto. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el método de reducción de peso es un método cosmético (es decir, no terapéutico).

En general, una dosis diaria adecuada de la composición será la cantidad de la composición que es la dosis más baja eficaz para producir el grado o el tipo de control de peso deseado.

- 15 En ciertas realizaciones, las dosis, dosificaciones y regímenes de dosificación descritos anteriormente serán adecuados para el método de control del peso de un sujeto. Una persona con conocimientos ordinarios en la técnica comprenderá que una dosis o dosificación adecuada variará típicamente de sujeto a sujeto y dependerá de factores tales como los hábitos dietéticos y la gravedad de las condiciones de salud del sujeto al inicio de
- 20 la administración de la composición. Por ejemplo, un sujeto que busca mantener un peso saludable puede necesitar consumir una cantidad menor de la composición que un sujeto con sobrepeso que intenta reducir su peso. Un sujeto con una dieta alta en calorías puede necesitar consumir una dosis más alta de la composición. El método para controlar el peso puede combinarse con otras medidas convencionales para la pérdida de peso, tales como,
- 25 por ejemplo, un aumento de la actividad física y/o una dieta sana o más saludable.

La invención se describirá a continuación en detalle a manera solo de referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1 - la composición inhibidora

- 30 Se preparó una composición en forma de tableta a partir de los componentes enumerados en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad/Tableta (mg)	p/p (%)
L-Arabinosa	600.0	60.00
Extracto de orujo de uva (GME)	45.0	4.50
Excipientes	Cantidad/Tableta (mg)	p/p (%)
Diluyente/carga/extendedor (1)	265.2	26.52
Diluyente/carga/extendedor (2)	35.0	3.50
Lubricante	4.8	0.48

Ingredientes	Cantidad/Tableta (mg)	p/p (%)
Aglomerante celulósico	50.0	5.00
Total	1000mg	100

El extracto de orujo de uva tenía un contenido de tanino de aproximadamente 33-35% p/p. La composición tiene una relación de L-arabinosa a GME de aproximadamente 93: 7.

5 Se llevaron a cabo cuatro tipos de ensayos enzimáticos utilizando una muestra de la composición en forma de comprimido, como se detalla en la Tabla 1.

- inhibición de α -glucosidasa

10 Este método describe cómo medir la inhibición de la actividad de α -glucosidasa. Esta medición se realiza en un medio acuoso. Los resultados se expresan en mg de producto requerido para inhibir el 50% de la actividad de un mg de α -glucosidasa en las condiciones experimentales descritas.

15 La muestra se trituró y se disolvió a diferentes concentraciones. La reacción enzimática para inhibir es la transformación de un sustrato cromogénico específico de α -glucosidasa: 4-nitro-fenil-D-glucopiranosidasa. Se observó un cambio en el color (amarillo) y se pudo medir a 400 nm, cuando la muestra se hidrolizó mediante la enzima. La cinética de esta reacción se controló por espectrofotometría y se determinó entonces la velocidad máxima de reacción de la enzima, seguida de cálculos del porcentaje de inhibición. La curva que representa el porcentaje de inhibición frente a la muestra de concentración permite la determinación de la cantidad de producto requerida para inhibir el 50% de un mg de actividad de α -glucosidasa.

20 - inhibición de la α -amilasa

Este método describe cómo medir la inhibición de la actividad de α -amilasa. Esta medición se realiza en un medio acuoso. Los resultados se expresan en mg de producto requerido para inhibir el 50% de la actividad de un mg de α -amilasa en las condiciones experimentales descritas.

25 La muestra se disolvió a diferentes concentraciones. La reacción enzimática para inhibir es la transformación de un sustrato cromogénico específico de α -amilasa: 2-cloro-4-nitrofenil maltotriósido. Los cambios en el color (amarillo) fueron observados y medibles a 400nm, cuando la muestra fue hidrolizada por la enzima. La cinética de esta reacción se controló por espectrofotometría y se determinó entonces la velocidad máxima de reacción de la enzima, seguida de cálculos del porcentaje de inhibición. La curva que representa el porcentaje de inhibición frente a la muestra de concentración permite la determinación de la cantidad de producto requerida para inhibir el 50% de un mg de actividad de α -amilasa.

30 - método de inhibición de la lipasa

35 El ensayo de inhibición de la lipasa se llevó a cabo según el método descrito en el documento US2008/0317821 A1. En resumen, el volumen de reacción total de 50 μ l contenía Tris 13 mM, NaCl 150 mM, CaCl₂ 1,36 mM, regulador (pH 8,0)/control positivo/muestra de ensayo a diversas concentraciones, 0,396 U de enzima lipasa, 5 μ l de agua desmineralizada y 0,1 mM de sustrato (4-metil-umbeliferiloleato). La placa se mezcló y se determinó el cambio en la fluorescencia a 25°C durante 20 minutos a una excitación

de 360 nm y emisión de 460 nm utilizando FLUOstar Optima (BMG Labtech, Alemania). Todas las reacciones se realizaron a 6 repeticiones. Se llevó a cabo una reacción de control sin la muestra de ensayo.

- método de inhibición de tripsina

5 El ensayo de inhibición de tripsina se llevó a cabo según el método de Cannell et al., 1988 ("Methods in Biotechnology - Natural Products Isolation", editado por Richard JP Cannell, Humana Press, Totowa, New Jersey). En resumen, el volumen de preincubación contenía tris-HCl 0,4 M, pH 7,5/solución de ensayo/control positivo de diversas concentraciones y 21,6 unidades de enzima. La mezcla de reacción se mezcló y se preincubó a 37°C durante 10 30 minutos. Después de la preincubación se añadió el sustrato (BAPNA) a una concentración final de 333,33 µM. La mezcla de reacción se mezcló y se incubó a 37°C durante 30 minutos. La absorbancia se midió a 410 nm en un lector de microplacas (lector de microplacas VersaMax, Molecular Devices, USA). Se llevó a cabo una reacción de control sin la muestra de ensayo.

15 Ejemplo 2 – los ensayos analíticos

Se ensayó otra serie de composiciones, con base en la composición de la tableta mostrada en la Tabla 1, pero con relaciones variables de L-arabinosa y GME, de la misma manera que en el Ejemplo 1. Estas composiciones y los resultados de los ensayos se resumen en la Tabla 2 como Fórmulas F2, F3, F4 y F5. También se ensayaron **tabletas** comparativas que comprendían solo L-arabinosa (Fórmula A) o GME (Fórmula G).

Los resultados se resumen en la Tabla 2 a continuación.

La Fórmula F1 corresponde a la composición del comprimido mostrado en la Tabla 1 anterior.

Tabla 2

Fórmula (F)	A	F1	F2	F3	F4	F5	G
L-Arabinosa (%)	100	93	77	46	23	30	0
GME (%)	0	7	23	54	77	70	100

Resultados (IC50)	A	F1	F2	F3	F4	F5	G
Inhibición de α-Amilasa (ug/ml)	NA	204.81	107.06	11.87	11.73	19.05	8.63
Inhibición de α-Glucosidasa (ug/ml)	471.63	733.53	627.91	554.14	1080.99	1013.6	928.02
Inhibición de lipasa (ug/ml)	NA	66.36	14.9	6.68	1.04	2.22	1.8
Inhibición de tripsina (ug/ml)	NA	248.74	176.14	38.46	35.85	36.97	17.58