

COMPOSICIÓN DE CROMO-INOSITOL

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición que comprende inositol y cromo, a su preparación y a su uso en el tratamiento de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus gestacional.

ESTADO DE LA TÉCNICA

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos cuya característica común es la existencia de niveles plasmáticos de glucosa (glucemia) elevados de forma persistente o crónica. La causa puede ser un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de esta hormona, un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de éstas. Estos niveles altos de glucosa suelen estar acompañados de anormalidades en el metabolismo de lípidos, proteínas, sales minerales y electrolitos.

La DM se asocia con la aparición de complicaciones en muchos sistemas orgánicos, siendo los más evidentes la pérdida de visión (retinopatía diabética), el deterioro funcional progresivo de los riñones (nefropatía diabética), el compromiso de vasos sanguíneos (vasculopatía diabética) y del corazón (enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio), el compromiso cerebral y la irrigación intestinal; sin embargo, las complicaciones más prevalentes afectan al sistema nervioso periférico y autónomo.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como un estado de intolerancia a la glucosa en mujeres embarazadas sin diagnóstico previo de diabetes. Afecta a cerca del 10% de las embarazadas de todo el mundo. La DMG es el resultado de una interacción entre factores genéticos y ambientales; entre los factores de riesgo más reconocidos figuran la edad materna, el aumento del índice de masa corporal, el origen étnico, los antecedentes familiares de diabetes de tipo 2 y los antecedentes previos de DMG.

La DMG se asocia a un mayor riesgo de complicaciones en el embarazo, como hipertensión gestacional, macrosomía, distocia de hombros, parto prematuro, parto por cesárea, hipoglucemia neonatal y aumento de la mortalidad perinatal. Además, predispone a las mujeres y a su descendencia al desarrollo de diabetes de tipo 2. (Teh, W.T. et al. (2011). Risk factors for gestational diabetes mellitus: Implications for the application of screening guidelines. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011, 51, 26–30).

Aunque algunas personas que sufren de diabetes deben tomar medicamentos para controlar los niveles de glucosa, otras personas con diabetes tipo 2 pueden controlar su

nivel de glucosa en sangre con un plan de alimentación adecuado y actividad física. Asimismo, el tratamiento de la diabetes gestacional empieza con control nutricional, ejercicio físico y auto-monitorización de la glucemia.

En este sentido, los complementos alimenticios pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento, el manejo y/o la prevención de la diabetes, en particular de la diabetes gestacional.

Varios estudios han demostrado que existe una relación inversa entre los niveles séricos de glucosa y la ingesta dietética de algunos nutrientes. La composición de la presente invención está dirigida a proporcionar nutrientes que pueden contribuir a controlar los niveles plasmáticos de glucosa y, por tanto, son útiles en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes, particularmente de la diabetes gestacional.

El inositol (ciclohexan-1,2,3,4,5,6-hexol) es un carbociclo de la familia de los polioles. Existe bajo nueve formas estereoisoméricas como resultado de la epimerización de sus grupos hidroxilo, siendo myo-inositol el isómero más común en tejidos animales y alimentos de origen natural.

Es parte de todas las membranas celulares y tiene la función de participar en el metabolismo de lípidos, así como contribuir al funcionamiento de músculos y nervios. Se caracteriza también por sus propiedades insulino-miméticas.

El cromo es un mineral que interviene en la homeostasis de la glucosa actuando como cofactor de la insulina. Se ha observado que su deficiencia tiene un efecto significativo en la intolerancia a la glucosa. Algunas investigaciones mostraron que las concentraciones plasmáticas de cromo eran sustancialmente más bajas de lo normal en el embarazo y esto puede representar la fisiología normal, así como el agotamiento de las reservas maternas (Woods, S.E. et al. (2008). Serum Chromium and Gestational Diabetes. *Journal of the American Board of Family Medicine (JABFM)* March–April 2008, 21(2), 153-157).

Ya se conocen algunos suplementos alimenticios para la prevención de la DMG. Sin embargo, muchos de estos suplementos alimenticios no tienen una eficacia bien establecida, por lo que se necesitan suplementos eficaces para el tratamiento y/o la prevención de la DMG.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores han encontrado que una composición que comprende inositol y cromo, preferiblemente en una relación en peso Cromo/Inositol entre 1/100.000 y 1/800.000, es

útil en el tratamiento y/o la prevención de la diabetes, particularmente de la diabetes mellitus gestacional.

Así, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende inositol, en forma de al menos uno de sus isómeros farmacéuticamente
5 aceptables; y cromo, preferiblemente en forma de un compuesto de cromo farmacéuticamente aceptable.

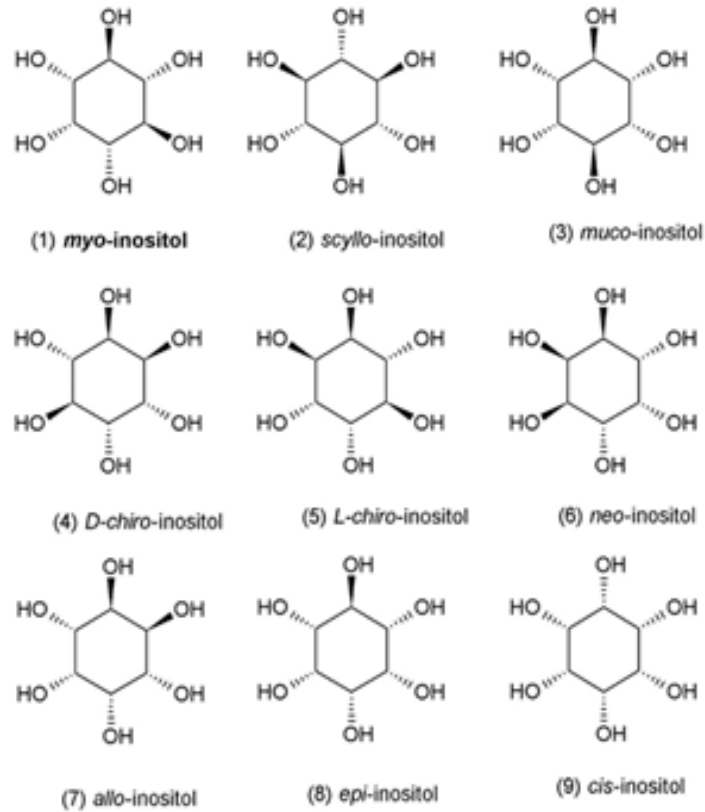
Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a una composición según la invención para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o trastorno metabólico caracterizado por la existencia de niveles plasmáticos de glucosa
10 elevados, por ejemplo, diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus gestacional.

Un tercer aspecto se refiere al procedimiento para fabricar la composición de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición que
15 comprende inositol y cromo.

En una realización, el inositol se refiere a uno o más de los isómeros de inositol. El término “isómeros de inositol” se refiere a los estereoisómeros de inositol, que en particular tienen las siguientes estructuras:



En una realización preferida, el inositol es el *myo*-inositol.

En otra realización preferida, el inositol es una mezcla de isómeros de inositol que comprende el *myo*-inositol, preferiblemente como isómero de mayor porcentaje en peso.

- 5 En una realización preferida, el inositol es una mezcla de isómeros de inositol que comprende *myo*-inositol, preferiblemente como isómero de mayor porcentaje en peso, y otro de los isómeros de inositol, en donde preferiblemente ese otro isómero es *D*-chiro-inositol o *scyllo*-inositol. En una realización particular, ese otro isómero es *D*-chiro-inositol. En otra realización particular, ese otro isómero es *scyllo*-inositol.
- 10 En una realización más particular, el inositol es una mezcla de isómeros de inositol que comprende *myo*-inositol, preferiblemente como isómero de mayor porcentaje en peso, *D*-chiro-inositol y *scyllo*-inositol.

En una realización preferida, el cromo es cromo III.

- 15 En una realización preferida, en cualquier realización descrita en el presente texto, el cromo, en particular el cromo III, está presente en forma de compuesto de cromo.

El término “compuesto de cromo” se refiere a cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que comprende cromo, preferiblemente a cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que comprende cromo III.

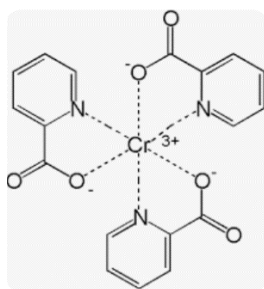
El término “farmacéuticamente aceptable” indica que el ingrediente que está calificando se tolera fisiológicamente, lo que significa que no es tóxico cuando se usa de manera apropiada para su fin terapéutico, en particular cuando se usa en dosis médicas razonables en un tratamiento de acuerdo con la presente invención.

- 5 En una realización preferida, el compuesto de cromo, preferiblemente de cromo III, farmacéuticamente aceptable es una sal o quelato de cromo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente es un quelato de cromo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos no limitantes de sales de cromo farmacéuticamente aceptables son el cloruro de cromo, sulfato de cromo o nitrato de cromo.

- 10 Ejemplos no limitantes de quelatos de cromo farmacéuticamente aceptables son el nicotinato de cromo, trihidrato de lactato de cromo, citrato de cromo o picolinato de cromo.

En una realización preferida, el compuesto de cromo es picolinato de cromo (III), un complejo de coordinación de fórmula:



15

En una realización preferida, la relación en peso entre cromo e inositol en cualquiera de las composiciones de la presente invención está comprendida entre 1/100.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/104.000 y 1/720.000, de cromo/inositol.

- 20 En una realización particularmente preferida, la composición de la presente invención comprende el compuesto de cromo farmacéuticamente aceptable, que es picolinato de cromo; y el inositol, que es myo-inositol o una mezcla de isómeros de inositol que comprende el myo-inositol como isómero en mayor porcentaje en peso, tal y como se definió en cualquier realización anterior, más preferiblemente el inositol es myo-inositol.

- 25 Preferiblemente, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol en cualquiera de estas composiciones está comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, picolinato de cromo/myo-inositol.

Esta relación en peso entre los componentes permite tener en una misma formulación las dosis terapéuticas de myo-inositol (2 a 4 g de inositol) con cantidades mínimas

terapéuticas (EFSA Journal, 8(10):1732, 23 pp) de cromo, asegurando a la vez una mínima exposición a este metal en el caso de ser administrado a embarazadas (para la prevención y/o tratamiento de la DMG). De esta manera, se pueden alcanzar las cantidades recomendadas de ambos ingredientes activos con la administración de un
 5 número reducido de dosis diarias (preferiblemente una o dos tomas al día), lo cual contribuye al cumplimiento del tratamiento.

Adicionalmente, esta asociación de inositol y cromo tiene efecto sinérgico, que permite disminuir la cantidad relativa de cromo en la formulación sin comprometer la eficacia.

En una realización preferida, la composición de la invención puede contener
 10 ingredientes activos adicionales. Particularmente, puede contener vitaminas, preferiblemente vitamina D y/o una o más vitaminas del grupo B) y/o minerales, por ejemplo, hierro o un compuesto farmacéuticamente aceptable que lo contiene, y/o zinc o un compuesto farmacéuticamente aceptable que lo contiene.

Preferiblemente, la composición contiene vitamina D, más preferiblemente vitamina D3
 15 (también conocida como colecalciferol). Aún más preferiblemente, la composición de la presente invención contiene vitamina D3 formulada con excipientes que permitan su dispersión en agua fría. Particularmente, contiene vitamina D3 comercializada por DSM con la denominación *Dry Vitamin D3 100 CWS* (referencia 5012015), es decir, una composición que comprende:

- 20 - gránulos que comprenden:
 - una mezcla de vitamina D3, preferiblemente vitamina D3 seca, y grasas comestibles, estando dicha mezcla preferiblemente dispersada en una matriz,
 - en donde la matriz comprende un azúcar, preferiblemente sucrosa, y
 25 gelatina, preferiblemente gelatina bovina hidrolizada;
 - en donde la matriz está recubierta por un almidón, preferiblemente almidón de maíz;
- opcionalmente, un antioxidante, que preferiblemente es el tocoferol, más concretamente el dl- α - tocoferol;
- 30 - opcionalmente, un deslizante, que preferiblemente es el dióxido de silicio;

en donde:

- más del 90%, preferiblemente el 100%, de los gránulos, atraviesa un tamiz con un diámetro de poro de 850 μm ;

- más del 80%, preferiblemente más del 90%, de los gránulos, atraviesa un tamiz con un diámetro de poro de 500 μm ;
- menos del 25%, preferiblemente menos del 15%, de los gránulos, atraviesa un tamiz con un diámetro de poro de 150 μm ; y

5 en donde esta composición comprende 100 000 – 110 000 UI (o 2,5 – 2,75 mg) de vitamina D3 por gramo de esta composición.

El término “grasas comestibles” se refiere a grasas de origen animal o vegetal que comprenden como constituyente de mayor cantidad en peso glicéridos de ácidos grasos.

10 El término “seco” se refiere a que el ingrediente que califica comprende menos del 10% en peso, preferiblemente menos del 1% en peso, más preferiblemente menos del 0.1% en peso, de agua.

La composición de la presente invención puede ser administrada una vez a la semana, cada tres días, cada dos días, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

15 La composición de la presente invención puede caracterizarse por, adicional o alternativamente a la relación en peso entre el cromo o compuesto de cromo y el inositol, por las cantidades específicas de los diferentes ingredientes de la composición.

20 En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende entre 600 y 6.000 mg, particularmente entre 1.000 y 6.000 mg, más particularmente entre 1.000 y 5.000 mg, de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tal y como se definió anteriormente.

25 En una realización particular, la composición de la presente invención comprende entre 3.000 y 5.000 mg, incluso más particularmente entre 3.500 y 4.500 mg, de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tal y como se definió anteriormente. Estas cantidades son particularmente apropiadas cuando la composición está en forma de granulado o polvo contenido en un sobre o en forma de granulado o polvo disuelto o dispersado en un líquido farmacéuticamente aceptable tal como el agua,
30 preferiblemente para administración oral.

En otra realización particular, la composición de la presente invención comprende entre 1.000 y 3.000 mg, particularmente entre 1.500 y 2.500 mg, de inositol, preferiblemente

de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tal y como se definió anteriormente.

En otra realización particular, la composición de la presente invención comprende entre 600 y 1.500 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tal y como se definió anteriormente. Estas cantidades son particularmente apropiadas cuando la composición está en forma de cápsula o comprimido para administración oral.

En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende entre 2,5 y 250 µg, particularmente entre 6 y 125 µg, más particularmente entre 8,5 y 62,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 20 y 2.000 µg, particularmente entre 50 y 1.000 µg, más particularmente entre 70 y 500 µg, de picolinato de cromo.

En otra realización particular, la composición de la presente invención comprende entre 2,5 y 62,5 µg, particularmente entre 3,1 y 31,0 µg, de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 20 y 500 µg, particularmente entre 25 y 250 µg, de picolinato de cromo.

En otra realización particular, la composición de la presente invención comprende entre 1,2 y 12,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 10 y 100 µg de picolinato de cromo.

En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende:

- Entre 600 y 6.000 mg, por ejemplo entre 1.000 y 6.000 mg, de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
- Entre 2,5 y 250 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 20 y 2.000 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 5 y 100 µg de vitamina D (correspondiente a entre 200 y 4.000 UI), preferiblemente de vitamina D3.

Preferiblemente, la composición de la presente invención tiene una relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, de picolinato de cromo/myo-inositol. O, lo que es lo mismo, la composición de la presente invención tiene una relación en peso

entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, comprendida entre 1/100.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/104.000 y 1/720.000, de cromo/inositol.

En una realización particularmente preferida, la composición de la presente invención
5 comprende:

- Entre 600 y 6.000 mg, por ejemplo entre 1.000 y 6.000 mg, de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
- Entre 2,5 y 250 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente
10 entre 20 y 2.000 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 5 y 100 µg de vitamina D (correspondiente a entre 200 y 4.000 UI), preferiblemente de vitamina D3,

donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/100.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/104.000 y 1/720.000,
15 de cromo/inositol. Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, de picolinato de cromo/myo-inositol.

20 En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende:

- Entre 1.000 y 5.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
- Entre 2,5 y 250 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente
25 entre 20 y 2.000 µg un compuesto de cromo III que es de picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 5 y 100 µg de vitamina D (correspondiente a entre 200 y 4.000 UI), preferiblemente de vitamina D3.

Preferiblemente, la composición de la presente invención tiene una relación en peso
30 entre picolinato de cromo y myo-inositol comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, más preferiblemente entre 1/15.000 y 1/90.000, aún más preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, entre 1/23.000 y 1/70.000, entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol. O, lo que es lo mismo, la composición de la presente invención tiene
35 una relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, comprendida entre 1/100.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/104.000 y 1/720.000, más

preferiblemente entre 1/120.000 y 1/720.000, entre 1/160.000 y 1/600.000, entre 1/184.000 y 1/560.000, entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.

5 En una realización particularmente preferida, la composición de la presente invención comprende:

- Entre 1.000 y 5.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,

10 • Entre 2,5 y 250 μ g de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 20 y 2.000 μ g de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,

- Opcionalmente, entre 5 y 100 μ g de vitamina D (correspondiente a entre 200 y 4.000 UI), preferiblemente de vitamina D3,

donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está
15 comprendida entre 1/100.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/104.000 y 1/720.000, más preferiblemente entre 1/120.000 y 1/720.000, entre 1/160.000 y 1/600.000, entre 1/184.000 y 1/560.000, entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre
20 picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, más preferiblemente entre 1/15.000 y 1/90.000, aún más preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, entre 1/23.000 y 1/70.000, entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol.

25

En una realización preferida, la composición comprende:

- Entre 3.000 y 5.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,

30 • Entre 6 y 125 μ g de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 50 y 1.000 μ g de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,

- Opcionalmente, entre 15 y 100 μ g de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3.

Esta realización se corresponde con una dosis unitaria cuando la composición de la
35 invención es para la administración de una vez/día.

Estas cantidades son particularmente apropiadas cuando la composición está en forma de granulado o polvo contenido en un sobre o en forma de granulado o polvo disuelto o dispersado en un líquido farmacéuticamente aceptable tal como el agua, preferiblemente para administración oral.

- 5 Preferiblemente, la composición de la presente invención tiene una relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol de la composición está comprendida entre 1/15.000 y 1/90.000, preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, más preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, aún más preferiblemente 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol. O, lo que
- 10 es lo mismo, la composición de la presente invención tiene una relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, comprendida entre 1/120.000 y 1/720.000, preferiblemente entre 1/160.000 y 1/600.000, más preferiblemente entre 1/184.000 y 1/560.000, aún más preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.
- 15 En una realización particularmente preferida, la composición comprende:
- Entre 3.000 y 5.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
 - Entre 6 y 125 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente
 - 20 entre 50 y 1.000 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
 - Opcionalmente, entre 15 y 100 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3,

donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/120.000 y 1/720.000, preferiblemente entre 1/160.000 y 1/600.000,

25 más preferiblemente entre 1/184.000 y 1/560.000, aún más preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000 de cromo/inositol.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/15.000 y 1/90.000, preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, más preferiblemente entre 1/23.000 y

30 1/70.000, aún más preferiblemente 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol.

Esta realización se corresponde con una dosis unitaria cuando la composición de la invención es para la administración de una vez/día.

En una realización particularmente preferida, la composición comprende:

- Entre 3.500 y 4.500 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
- Entre 8,5 y 62,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 70 y 500 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 20 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3.

Preferiblemente, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/20.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, más preferiblemente 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol. O, lo que es lo mismo, la composición de la presente invención tiene una relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/184.000 y 1/560.000, preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.

En una realización particularmente preferida, la composición comprende:

- Entre 3.500 y 4.500 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
- Entre 8,5 y 62,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 70 y 500 µg de picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 20 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3,

donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/184.000 y 1/560.000, preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/20.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol.

Esta realización se corresponde con una dosis unitaria cuando la composición de la invención es para la administración de una vez/día.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende:

- Entre 1.000 y 3.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,

- Entre 2,5 y 62,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 20 y 500 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 5 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3.

Esta realización se corresponde con una dosis unitaria cuando la composición de la
5 invención es para la administración de dos veces/día.

Estas cantidades son particularmente apropiadas cuando la composición está en forma de granulado o polvo contenido en un sobre o en forma de granulado o polvo disuelto o dispersado en un líquido farmacéuticamente aceptable tal como el agua, preferiblemente para administración oral.

- 10 Preferiblemente, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol de la composición está comprendida entre 1/15.000 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, más preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, aún más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol. O, lo que es lo mismo, la relación en peso entre cromo,
15 o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/120.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/160.000 y 1/600.000, más preferiblemente entre 1/184.000 y 1/560.000, aún más preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.

En una realización particularmente preferida, la composición de la invención comprende:

- 20
- Entre 1.000 y 3.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
 - Entre 2,5 y 62,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 20 y 500 µg de picolinato de cromo,
 - Opcionalmente, entre 5 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3,
- 25

donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/120.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/160.000 y 1/600.000, más preferiblemente entre 1/184.000 y 1/560.000, aún más preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.

- 30 Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/15.000 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, más preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, aún más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol.

Esta realización se corresponde con una dosis unitaria cuando la composición de la invención es para la administración de dos veces/día.

En una realización particularmente preferida, la composición comprende:

- Entre 1.500 y 2.500 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
 - Entre 3,1 y 31,0 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 25 y 250 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
 - Opcionalmente, entre 10 y 25 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3.
- Preferiblemente, la composición de la presente invención tiene una relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/20.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol. O, lo que es lo mismo, la composición de la presente invención tiene una relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, comprendida entre 1/184.000 y 1/560.000, preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.

En una realización particularmente preferida, la composición comprende:

- Entre 1.500 y 2.500 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
 - Entre 3,1 y 31,0 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 25 y 250 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
 - Opcionalmente, entre 10 y 25 µg de vitamina D, particularmente de vitamina D3,
- donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/184.000 y 1/560.000, preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/20.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol.

Esta realización se corresponde con una dosis unitaria cuando la composición de la invención es para la administración de dos veces/día.

Alternativamente, la composición de la invención comprende:

- Entre 600 y 1.500 mg de inositol, preferiblemente myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
- Entre 1,2 y 12,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 10 y 100 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 5 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3.

Esta realización se corresponde con una dosis unitaria cuando la composición de la invención es para la administración de dos veces/día a cuatro veces/día, preferiblemente dos o tres veces/día.

Estas cantidades son particularmente apropiadas cuando la composición está en forma de cápsula o comprimido para administración oral.

Preferiblemente, la composición de la presente invención tiene una relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol comprendida entre 1/13.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/15.000 y 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol. O, lo que es lo mismo, la composición de la presente invención tiene una relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, comprendida entre 1/104.000 y 1/600.000, más preferiblemente entre 120.000 y 1/400.000, de cromo/inositol.

En otra realización preferida la composición de la invención comprende:

- Entre 600 y 1.500 mg de inositol, preferiblemente myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
- Entre 1,2 y 12,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 10 y 100 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 5 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3,

donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/104.000 y 1/600.000, particularmente entre 1/120.000 y 1/400.000, de cromo/inositol.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/13.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/15.000 y 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol.

Esta realización se corresponde con una dosis unitaria cuando la composición de la invención es para la administración de dos veces/día a cuatro veces/día, preferiblemente dos o tres veces/día.

El término "mayoritariamente" o "en un porcentaje mayoritario" hace referencia a la parte de un conjunto que representa el porcentaje mayor de todo el conjunto. Particularmente, en el contexto de la presente invención, cuando se indica que el myo-inositol se encuentra en un porcentaje en peso mayoritario en una mezcla de estereoisómeros, quiere decir que el myo-inositol se encuentra en una cantidad mayor al 50% en peso de la mezcla, preferiblemente mayor al 60 %, más preferiblemente aún mayor al 70%.

Los términos "aproximadamente" o "alrededor de" hacen referencia a una ligera variación del valor especificado, preferiblemente dentro del 10 por ciento del valor especificado. No obstante, los términos "aproximadamente" o "alrededor de" pueden significar una tolerancia de variación mayor dependiendo, por ejemplo, de la técnica experimental utilizada. Dichas variaciones de un valor especificado son conocidas por el experto de la materia y están dentro del contexto de la presente invención.

La composición de la presente invención puede caracterizarse por, adicional o alternativamente a la relación en peso entre el cromo o compuesto de cromo y el inositol y/o a las cantidades específicas de los diferentes ingredientes de la composición, por su granulometría.

En una realización preferida, el inositol y el cromo, preferiblemente en forma de un compuesto de cromo, que se utilizan para preparar la composición de la invención, y por tanto también el inositol y el cromo, preferiblemente en forma de un compuesto de cromo, comprendidos en la composición de la invención, tienen una granulometría similar.

Particularmente:

- el inositol, preferiblemente myo-inositol o mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tiene un tamaño de partícula (ponderado por el volumen) entre 0.5 y 600 μm , preferiblemente al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula (ponderado por el volumen) entre 1 y 250 μm ;

y

- el cromo, preferiblemente un compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, tiene un tamaño de partícula (ponderado por el volumen) entre 0.1

y 200 μm , preferiblemente al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula (ponderado por el volumen) entre 1 y 100 μm .

Particularmente:

- 5 • el inositol, preferiblemente myo-inositol o mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 150 μm , tal como entre 150 y 70 μm , preferiblemente entre 100 y 120, más preferiblemente entre 105 y 115 μm , en particular alrededor de 111 μm ;

10 y

- el cromo, preferiblemente un compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 75 μm , tal como entre 75 y 35 μm , preferiblemente entre 65 y 45 μm , en particular alrededor de 53 μm .;

15

Particularmente:

- El inositol, preferiblemente myo-inositol o mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tiene una distribución de tamaño de partícula D50 igual o menor a 30 μm , tal como entre 30 y 10 μm preferiblemente entre 25 y 15 μm , en particular alrededor de 22 μm .

20

y

- El cromo, preferiblemente un compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D50 igual o menor a 30 μm , tal como entre 30 y 10 μm , preferiblemente entre 20 y 10 μm , en particular alrededor de 16 μm .

25

Particularmente:

- El inositol, preferiblemente myo-inositol o mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tiene una distribución de tamaño de partícula D10 igual o menor a 5 μm , tal como entre 5 y 1 μm preferiblemente entre 4 y 2 μm , en particular alrededor de 3 μm ,

30

y

- El cromo, preferiblemente un compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D10 igual o menor a 5 μm , tal como entre 5 y 1 μm , preferiblemente entre 4 y 2 μm , en particular alrededor de 3 μm .

35

La expresión "DX igual o menor" es conocida por un experto en la materia y hace referencia a la distribución del tamaño de partícula de una muestra, indicando que aproximadamente el X% en volumen de todas las partículas de la muestra tienen un tamaño (ponderado por el volumen) menor o igual a la cifra indicada. Por ejemplo, en el contexto de la presente invención, D90 menor o igual a 150 μm indica que 90% en volumen de las partículas tienen un tamaño menor o igual a 150 μm .

El valor del tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula DX puede medirse por ejemplo por métodos de difracción láser según la norma ISO 13320:2020, Edition 2, 2020-01.

Por ejemplo, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula DX puede medirse por difracción láser, por ejemplo empleando el equipo Mastersizer 2000 de Malvern Instruments (Accessory name: Sirocco 2000, Analysis model: General purpose), y más particularmente seleccionando los parámetros:

- Particle RI: 1.520;
- Absorption: 0.1;
- Dispersant RI: 1.000;
- Size range: 0.020 to 2000.000 μm ;
- Weighted residual: 0.104-0.132%
- Sensitivity: Enhanced;
- Obscuration: 3.04-3.68%;

Particularmente,

- El inositol, preferiblemente myo-inositol o mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, tiene un diámetro medio de partícula (ponderado por el volumen) D[4,3] entre 40 y 50 μm , preferiblemente alrededor de 45 μm ,

y

- El cromo, preferiblemente un compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, tiene un diámetro medio de partícula (ponderado por el volumen) D[4,3] entre 20 y 30 μm , preferiblemente alrededor de 24 μm .

El término "D[4,3]", también denominado "diámetro de De Brouckere" es conocido por un experto en la materia e indica la media de una distribución del tamaño de partícula ponderada por el volumen.

El valor del diámetro D[4,3] puede medirse de la misma manera que se indicó para el valor del tamaño de partícula y de la distribución del tamaño de partícula DX.

- 5 Preferiblemente, la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del inositol, preferiblemente myo-inositol o mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, y del cromo, preferiblemente un compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1.

10

Sorprendentemente, esta granulometría similar, dada por la relación de los diámetros D[4,3] de las partículas de inositol y el cromo o compuesto de cromo previamente indicada, contribuye a mezclar adecuadamente los componentes de la composición de la invención, particularmente el cromo o compuesto de cromo que se encuentra en una

15 cantidad proporcionalmente mucho menor, y obtener uniformidad de dosis de los ingredientes activos, particularmente del compuesto de cromo, en la composición. Esto facilita que cada unidad de dosificación contenga la cantidad declarada de cada principio activo y, asimismo, permite preparar la composición en un menor número de etapas, lo cual tiene gran importancia a nivel industrial.

20

En otra realización preferida, si la composición contiene Vitamina D, preferiblemente vitamina D3, más preferiblemente Dry Vitamin D3 100 CWS, ésta tiene un tamaño de partícula entre 75 y 850 µm, preferiblemente al menos el 90% de las partículas tiene un tamaño de partícula (ponderado por el volumen) entre 100 y 500 µm.

- 25 Asimismo, si la composición contiene vitamina D, preferiblemente vitamina D3, más preferiblemente Dry Vitamin D3 100 CWS, ésta tiene una distribución de tamaño de partícula con las siguientes características:

- D90 igual o menor a 400 µm, tal como entre 400 y 330 µm, preferiblemente entre 380 y 350 µm, en particular alrededor de 365 µm.
- 30 • D50 igual o menor a 250 µm, tal como entre 220 y 250 µm, preferiblemente entre 230 y 240 µm, en particular alrededor de 235 µm.
- D10 igual o menor a 200 µm, tal como entre 200 y 100 µm, preferiblemente entre 170 y 130 µm, en particular alrededor de 151 µm
- D[4,3] entre 200 y 300 µm, preferiblemente entre 230 y 270 µm, más preferiblemente
- 35 alrededor de 249 µm.

En una realización preferida, la composición de la presente invención comprende:

- Entre 600 y 6.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
 - Entre 2,5 y 250 μg de cromo, preferiblemente de cromo III, preferiblemente
5 comprendido en un compuesto, más preferiblemente entre 20 y 2.000 μg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
 - Opcionalmente, entre 5 y 100 μg de vitamina D, preferiblemente vitamina D3, donde la relación en peso entre cromo, preferiblemente cromo III, e inositol, preferiblemente myo-inositol, está comprendida entre 1/100.000 y 1/800.000,
10 preferiblemente entre 1/104.000 y 1/720.000, preferiblemente entre 1/104.000 y 1/600.000, de cromo/inositol,
- y donde la relación entre los diámetros medios de partícula $D[4,3]$ del inositol, preferiblemente myo-inositol o de una mezcla que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, y del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo,
15 más preferiblemente picolinato de cromo, está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de inositol/cromo.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, de picolinato de cromo/inositol,
20 y la relación entre los diámetros medios de partícula $D[4,3]$ del myo-inositol y del picolinato de cromo está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de myo-inositol/picolinato de cromo.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000,
25 preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, de picolinato de cromo/inositol, y el myo-inositol tiene una distribución de tamaño de partícula D_{90} igual o menor a 150 μm , tal como entre 150 y 70 μm , preferiblemente entre 100 y 120, más preferiblemente entre 105 y 115 μm , en particular alrededor de 111 μm , y el picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D_{90} igual o menor
30 a 75 μm , tal como entre 75 y 35 μm , preferiblemente entre 65 y 45 μm , en particular alrededor de 53 μm .

En una realización particularmente preferida, la composición comprende:

- Entre 1.000 y 5.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en
35 peso mayoritario,

- Entre 2,5 y 250 μg de cromo, preferiblemente de cromo III, preferiblemente comprendido en un compuesto, más preferiblemente entre 20 y 2.000 μg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
 - Opcionalmente, entre 5 y 100 μg de vitamina D (correspondiente a entre 200 y 4.000 UI), preferiblemente de vitamina D3,
- donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/100.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/104.000 y 1/720.000, preferiblemente entre 1/104.000 y 1/600.000, más preferiblemente entre 1/120.000 y 1/720.000, entre 1/160.000 y 1/600.000, entre 1/184.000 y 1/560.000, entre 1/200.000 y 1/504.000, de cromo/inositol,
- y donde la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del inositol, preferiblemente myo-inositol, y del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de inositol/ cromo.
- Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, más preferiblemente entre 1/15.000 y 1/90.000, aún más preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, entre 1/23.000 y 1/70.000, entre 1/25.000 y 1/63.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,
- y la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del myo-inositol y del picolinato de cromo está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de myo-inositol/picolinato de cromo.
- Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/12.500 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/13.000 y 1/90.000, más preferiblemente entre 1/15.000 y 1/90.000, aún más preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, entre 1/23.000 y 1/70.000, entre 1/25.000 y 1/63.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,
- y el myo-inositol tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 150 μm , tal como entre 150 y 70 μm , preferiblemente entre 100 y 120, más preferiblemente entre 105 y 115 μm , en particular alrededor de 111 μm , y
- el picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 75 μm , tal como entre 75 y 35 μm , preferiblemente entre 65 y 45 μm , en particular alrededor de 53 μm .

En otra realización particularmente preferida, la composición comprende:

- Entre 3.000 y 5.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,

- Entre 6 y 125 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 50 y 1.000 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,

- Opcionalmente, entre 15 y 100 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D₃,

donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/120.000 y 1/720.000, preferiblemente entre 1/160.000 y 1/600.000, más preferiblemente entre 1/184.000 y 1/560.000, aún más preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000 de cromo/inositol,

y donde la relación entre los diámetros medios de partícula D_[4,3] del inositol, preferiblemente myo-inositol, y del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de inositol/ cromo.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/15.000 y 1/90.000, preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, más preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, aún más preferiblemente 1/25.000 y 1/63.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,

y la relación entre los diámetros medios de partícula D_[4,3] del myo-inositol y del picolinato de cromo está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de myo-inositol/picolinato de cromo.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/15.000 y 1/90.000, preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, más preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, aún más preferiblemente 1/25.000 y 1/63.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,

y el myo-inositol tiene una distribución de tamaño de partícula D₉₀ igual o menor a 150 µm, tal como entre 150 y 70 µm, preferiblemente entre 100 y 120, más preferiblemente entre 105 y 115 µm, en particular alrededor de 111 µm, y

el picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D₉₀ igual o menor a 75 µm, tal como entre 75 y 35 µm, preferiblemente entre 65 y 45 µm, en particular alrededor de 53 µm.

En una realización particularmente preferida, la composición comprende:

- Entre 3.500 y 4.500 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
- 5 • Entre 8,5 y 62,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 70 y 500 µg de picolinato de cromo,
- Opcionalmente, entre 20 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3, donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/184.000 y 1/560.000, preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000,
- 10 particularmente 1/400.000, de cromo/inositol,
- y donde la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del inositol, preferiblemente myo-inositol, y del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de inositol/ cromo.

15

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/20.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,

20 y la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del myo-inositol y del picolinato de cromo está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de myo-inositol/picolinato de cromo.

25

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/20.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol, y el myo-inositol tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 150 µm, tal como entre 150 y 70 µm, preferiblemente entre 100 y 120, más preferiblemente

30 entre 105 y 115 µm, en particular alrededor de 111 µm, y

el picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 75 µm, tal como entre 75 y 35 µm, preferiblemente entre 65 y 45 µm, en particular alrededor de 53 µm.

35

En otra realización particularmente preferida, la composición de la invención comprende:

- Entre 1.000 y 3.000 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
 - Entre 2,5 y 62,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 20 y 500 µg de picolinato de cromo,
 - Opcionalmente, entre 5 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3, donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/120.000 y 1/800.000, preferiblemente entre 1/160.000 y 1/600.000, más preferiblemente entre 1/184.000 y 1/560.000, aún más preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, de cromo/inositol,
- y donde la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del inositol, preferiblemente myo-inositol, y del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de inositol/ cromo.
- Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/15.000 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, más preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, aún más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,
- y la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del myo-inositol y del picolinato de cromo está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de myo-inositol/picolinato de cromo.
- Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/15.000 y 1/100.000, preferiblemente entre 1/20.000 y 1/75.000, más preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, aún más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,
- y el myo-inositol tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 150 µm, tal como entre 150 y 70 µm, preferiblemente entre 100 y 120, más preferiblemente entre 105 y 115 µm, en particular alrededor de 111 µm, y el picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 75 µm, tal como entre 75 y 35 µm, preferiblemente entre 65 y 45 µm, en particular alrededor de 53 µm.

En una realización particularmente preferida, la composición comprende:

- Entre 1.500 y 2.500 mg de inositol, preferiblemente de myo-inositol o de una mezcla de estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario,
 - Entre 3,1 y 31,0 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, más preferiblemente entre 25 y 250 µg de un compuesto de cromo III que es picolinato de cromo,
 - Opcionalmente, entre 10 y 25 µg de vitamina D, particularmente de vitamina D3, donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/184.000 y 1/560.000, preferiblemente entre 1/200.000 y 1/504.000, particularmente 1/400.000, de cromo/inositol,
- 10 y donde la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del inositol, preferiblemente myo-inositol, y del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de inositol/ cromo.
- 15 Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/20.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol, y la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del myo-inositol y del
- 20 picolinato de cromo está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de myo-inositol/picolinato de cromo.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/20.000 y 1/75.000,

25 preferiblemente entre 1/23.000 y 1/70.000, más preferiblemente entre 1/25.000 y 1/63.000, particularmente alrededor de 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol, y el myo-inositol tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 150 µm, tal como entre 150 y 70 µm, preferiblemente entre 100 y 120, más preferiblemente entre 105 y 115 µm, en particular alrededor de 111 µm, y

30 el picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 75 µm, tal como entre 75 y 35 µm, preferiblemente entre 65 y 45 µm, en particular alrededor de 53 µm.

En otra realización particularmente preferida, la composición comprende:

- 35 • Entre 600 y 1.500 mg de inositol, preferiblemente myo-inositol,

- Entre 1,2 y 12,5 µg de cromo, preferiblemente de cromo III, preferiblemente comprendido en un compuesto, más preferiblemente entre 10 y 100 µg de picolinato de cromo,

- Opcionalmente, entre 5 y 50 µg de vitamina D, preferiblemente de vitamina D3, donde la relación en peso entre cromo, o cromo III, e inositol, o myo-inositol, está comprendida entre 1/104.000 y 1/600.000, particularmente entre 1/120.000 y 1/400.000, de cromo/inositol,

y donde la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del inositol, preferiblemente myo-inositol, y del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo, más preferiblemente picolinato de cromo, está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de inositol/ cromo.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/13.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/15.000 y 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,

y la relación entre los diámetros medios de partícula D[4,3] del myo-inositol y del picolinato de cromo está entre 3/1 y 1/1, preferiblemente entre 2.5/1 y 1.5/1, de myo-inositol/picolinato de cromo.

Alternativamente, cuando contiene picolinato de cromo, la relación en peso entre picolinato de cromo y myo-inositol está comprendida entre 1/13.000 y 1/75.000, preferiblemente entre 1/15.000 y 1/50.000, de picolinato de cromo/myo-inositol,

y el myo-inositol tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 150 µm, tal como entre 150 y 70 µm, preferiblemente entre 100 y 120, más preferiblemente entre 105 y 115 µm, en particular alrededor de 111 µm, y

el picolinato de cromo, tiene una distribución de tamaño de partícula D90 igual o menor a 75 µm, tal como entre 75 y 35 µm, preferiblemente entre 65 y 45 µm, en particular alrededor de 53 µm.

La composición de la invención puede ser formulada en cualquier forma farmacéutica sólida de administración oral tal como cápsulas, comprimidos, granulados o polvos. Preferiblemente, la composición se encuentra en forma de comprimidos, polvo o gránulos (dispensados en sobres o dispersados en un líquido farmacéuticamente aceptable).

En una realización particular, esta composición está en forma de granulado o polvo contenido en un sobre o en forma de granulado o polvo dispersado en un líquido farmacéuticamente aceptable tal como el agua, preferiblemente para administración oral.

La composición de la invención puede comprender además ingredientes no activos, tales como excipientes farmacéutica o nutricionalmente aceptables, conocidos por un experto en la materia. Particularmente, puede contener uno o más agentes diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, edulcorantes, saborizantes, aromatizantes y/o efervescentes.

Preferiblemente, la composición contiene al menos un agente deslizante seleccionado del grupo que consiste en derivados de sílice (por ejemplo, dióxido de silicio, sílice hidratada, sílice precipitada hidrofílica o hidrofóbica, sílice ahumada hidrofílica, sílice coloidal, sílice coloidal anhidra, silicato de aluminio, silicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de sodio, silicato de aluminio y sodio, silicato de aluminio y calcio, silicato de calcio (monocálcico, dicálcico o tricálcico, anhidro o hidratado), ácido silícico), talco, ácido esteárico y sus sales cálcicas y/o magnésicas, estearil fumarato sódico, almidón y sus mezclas. Más preferiblemente contiene dióxido de silicio coloidal.

La composición puede contener además uno o más agentes disgregantes (seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa [L-HPC], crospovidona, croscarmelosa sódica, alginatos cálcico y sódico, almidón glicolato sódico y otros almidones derivados (por ejemplo almidón de maíz, de patata, de arroz, de trigo, de mandioca y tubérculos, almidón pregelatinizado, almidón hidrolizado, almidón modificado, y sus mezclas), uno o más aglutinantes (seleccionado, por ejemplo, del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa [L-HPC], povidona y sus derivados (por ejemplo crospovidona, vinilpirrolidona, polivinilpirrolidona y sus sales, polivinilpolipirrolidona), celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa cristalina, celulosa microcristalina, celulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), maltodextrina y otras ciclodextrinas, almidón y sus derivados (por ejemplo almidón de maíz, de patata, de arroz, de trigo, de mandioca y tubérculos, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, almidón hidrolizado, almidón modificado, y sus mezclas, y sus mezclas), uno o más diluyentes (seleccionado por ejemplo, del grupo que consiste en celulosas microcristalinas, almidones y sus derivados (por ejemplo almidón de maíz, de patata, de arroz, de trigo, de mandioca y tubérculos, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, almidón hidrolizado, almidón modificado, y sus mezclas), azúcares y sus derivados (por ejemplo glucosa, manosa, fructosa, galactosa, lactosa, sacarosa, maltosa, sucralosa, isomaltosa, manitol, maltitol, lactitol, sorbitol, galactitol, xilitol, eritritol, ciclamato, y sus mezclas).

El empleo de los excipientes anteriormente descritos es particularmente apropiado cuando la composición está en forma de cápsula o comprimido para administración oral.

Cuando la composición está en forma de polvo para dispensar en sobres suele ser suficiente con añadir uno o más agentes deslizantes.

- 5 La composición de la invención puede ser un medicamento o un complemento alimenticio.

- 10 En el contexto de la presente invención, los términos “complemento (o suplemento) alimenticio”, “complemento (o suplemento) nutricional”, “complemento (o suplemento) dietético” o “nutracéutico” son equivalentes y se refieren a productos cuyo fin es complementar la dieta normal o suplir alguna deficiencia dietética. Incluyen fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias con un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, que se comercializan en formas de dosificación oral como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos o polvos.

- 15 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición según el primer aspecto de la invención como suplemento o complemento alimenticio, en particular para reducir o prevenir niveles plasmáticos de glucosa elevados o mantener niveles plasmáticos de glucosa dentro de valores normales.

En un segundo aspecto alternativo, la presente invención se refiere a una composición según el primer aspecto de la invención, para su uso en medicina.

- 20 Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición según el primer aspecto de la invención, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad y/o trastorno metabólico caracterizado por niveles plasmáticos de glucosa elevados, por ejemplo, diabetes mellitus.

En una realización preferida, la diabetes mellitus es diabetes mellitus gestacional.

- 25 En otro aspecto, la invención se dirige a un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad y/o trastorno metabólico caracterizado por niveles plasmáticos de glucosa elevados, dicho método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición según el primer aspecto de la invención. Preferiblemente, la enfermedad y/o trastorno metabólico caracterizado por niveles plasmáticos de glucosa elevados es la diabetes mellitus, más preferiblemente es la diabetes mellitus gestacional.
- 30

En otro aspecto, la invención se dirige al uso de una composición según el primer aspecto de la invención, en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o

prevención de una enfermedad y/o trastorno metabólico caracterizado por niveles plasmáticos de glucosa elevados. Preferiblemente, la enfermedad y/o trastorno metabólico caracterizado por niveles plasmáticos de glucosa elevados es la diabetes mellitus, más preferiblemente es la diabetes mellitus gestacional.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al procedimiento de fabricación de una composición según el primer aspecto de esta invención. Todas las definiciones y preferencias indicadas en el primer aspecto de la invención aplican también al tercer aspecto de la invención.

En una realización preferida, el procedimiento de fabricación comprende las siguientes etapas:

- 10 etapas:
1. Opcionalmente, si la composición contiene vitamina D, mezclar en primer lugar la totalidad de la cantidad de vitamina D y del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo,
 - 15 2. Preparar una primera premezcla (P1) mezclando entre 1% y 11% en peso, preferiblemente entre 2% y 10%, más preferiblemente entre 2.5% y 7.5% en peso de la cantidad total de inositol con parte, preferiblemente con al menos el 20% en peso, más preferiblemente con al menos 30%, aún más preferiblemente con al menos 40%, en particular con la mitad, de la cantidad total del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo o, si se ejecutó la etapa 1, con parte,
 - 20 3. Preparar una segunda premezcla (P2) mezclando entre 1% y 11% en peso, preferiblemente entre 2% y 10%, más preferiblemente entre 2.5% y 7.5% en peso de la cantidad total de inositol con la cantidad restante del cromo, preferiblemente del compuesto de cromo o, si se ejecutó la etapa 1, con la cantidad restante de la mezcla de vitamina D y cromo, preferiblemente del compuesto de cromo, de la etapa 1,
 - 25 4. Añadir a un recipiente de mezclado y mezclar:
 - a. al menos 30% en peso de la cantidad de inositol restante tras las etapas 2 y 3,
 - b. la primera premezcla de la etapa 2,
 - c. la segunda premezcla de la etapa 3,
 - 30 5. Opcionalmente, añadir la cantidad de inositol restante tras la etapa 4 y mezclar,
 - 35

6. Opcionalmente, añadir el o los excipientes y mezclar.

En el contexto de la presente invención, cuando se habla de la totalidad de la cantidad de un ingrediente, esto se refiere al total de esa cantidad que se desea comprenda la composición según el primer aspecto de la invención fabricada.

5 En una realización particular, en la etapa 4. se añade entre 30% y 50% en peso de la cantidad de inositol restante tras las etapas 2 y 3.

En una realización más particular, en la etapa 4. se añade 70 % de la cantidad de inositol restante tras las etapas 2 y 3.

10 En otra realización particularmente preferida, la etapa 5 no se ejecuta y en la etapa 4.a. se añade y mezcla toda la cantidad de inositol restante tras las etapas 2 y 3.

En una realización preferida, la composición comprende picolinato de cromo y myo-inositol, y el procedimiento de fabricación comprende las siguientes etapas:

1. Opcionalmente, si la composición contiene vitamina D, mezclar en primer lugar la totalidad de la cantidad de vitamina D y de picolinato de cromo,
- 15 2. Preparar una primera premezcla (P1) mezclando entre 2% y 10% en peso de la cantidad total de myo-inositol, preferiblemente entre 2.5% y 7.5%, más preferiblemente entre 2.5% y 5%, más preferiblemente aún alrededor de un 2.5% de la cantidad total de myo-inositol con parte, preferiblemente con al menos el 20% en peso, en particular con la mitad, de la cantidad total de picolinato de cromo o, si se ejecutó la etapa 1, con parte, preferiblemente con al menos el 20% en peso, en particular con la mitad, de la cantidad total de la mezcla de vitamina D y picolinato de cromo de la etapa 1,
- 20 3. Preparar una segunda premezcla (P2) mezclando entre 2% y 10% en peso de la cantidad total de myo-inositol, preferiblemente entre 2.5% y 7.5%, más preferiblemente entre 2.5% y 5%, más preferiblemente aún alrededor de otro 2.5% de la cantidad total de myo-inositol con la cantidad restante de picolinato de cromo o, si se ejecutó la etapa 1, con la cantidad restante de la mezcla de vitamina D y picolinato de cromo de la etapa 1,
- 25 4. Añadir al recipiente de mezclado la totalidad de la cantidad de myo-inositol y las premezclas en el siguiente orden y mezclar:
 - 30 a. al menos 30% en peso de la cantidad de myo-inositol restante tras las etapas 2 y 3,
 - b. la primera premezcla de la etapa 2,
 - c. la segunda premezcla de la etapa 3,

d. La cantidad de myo-inositol restante tras la etapa 4a., y mezclar.

5. Opcionalmente, añadir el o los excipientes y mezclar.

En otra realización particular, la etapa 5 no se ejecuta y en la etapa 4.a. se añade y mezcla toda la cantidad de myo-inositol restante tras las etapas 2 y 3.

5 Las premezclas del procedimiento de la presente invención permiten hacer diluciones de los activos con una parte de los excipientes y así conseguir un mezclado homogéneo en esa fracción de la formulación. Estas premezclas posteriormente se mezclan con el resto de los excipientes y así se favorece la obtención de formulaciones con uniformidad de contenido de los activos, particularmente del o los activos que se encuentran en una
10 cantidad relativamente muy baja respecto a la de los demás componentes.

Sorprendentemente, este procedimiento de preparación de la presente invención, permite obtener la composición de la presente invención con un contenido uniforme de los componentes en un número reducido de etapas (pudiéndose añadir toda la cantidad restante de inositol en única etapa 4.), a pesar de encontrarse el compuesto de cromo,
15 y opcionalmente la vitamina D, en una cantidad proporcionalmente mucho menor respecto al inositol. Conseguir una mezcla uniforme en un reducido número de pasos tiene gran relevancia a nivel industrial ya que permite disminuir tiempos y costes de producción.

Se cree que la utilización de inositol, preferiblemente de myo-inositol o mezcla de
20 estereoisómeros de inositol que contiene myo-inositol en un porcentaje en peso mayoritario, y de cromo o compuesto de cromo, preferiblemente picolinato de cromo, con una granulometría similar, tal como se describió en el primer aspecto de la invención, favorece la obtención de composiciones con uniformidad de contenido de los ingredientes activos en un número reducido de pasos. La uniformidad de contenido
25 puede verificarse por cualquier método convencional, en particular a través de una medición tal y como se describe en los Ejemplos.

En realizaciones adicionales, cualquier instancia del término “comprende” o “contiene” descrita en el presente texto puede interpretarse independientemente como “consiste de”.

30 EJEMPLOS

Formulaciones según la invención

1. Formulación en sobres (1/día)

Ingrediente	mg/sobre	% (p/p)
-------------	----------	---------

	Myo-inositol	4000	99,350
	Vitamina D3 CWS 100*	10	0,248
	Picolinato de Cromo**	0,08	0,002
	Sílice Coloidal	16	0,400
5	Total	4026,08	100,00

* equivalente a 25 µg (1000 UI) de vitamina D3

** equivalente a 10 µg de cromo

10 2. Formulación en comprimidos (2 o 3/día)

	Ingrediente	mg/comprimido	% (g/100g)
	Myo-inositol	700,00	71,79
	Picolinato de cromo	0,03	0,003
	CMC Vivapur 102	115,00	11,79
15	CMC Vivapur 200	117,17	12,03
	L-HPC LH-11	12,80	1,31
	Aerosil 200 Pharma	10,00	1,03
	Estearato magnésico	20,00	2,05
	Total	975,00	100

20

3. Formulación en comprimidos (2/día)

	Componentes	mg/comprimido	% (g/100g)
25	Myo-inositol	800,00	78,82
	Picolinato de cromo	0,04	0,004
	Dióxido de silicio	19,00	1,87
	Croscarmelosa sódica	15,00	1,48
	Povidona K30	23,00	2,27

	Crospovidona	28,00	2,76
	Hidroxipropilcelulosa	71,90	7,08
	Celulosa microcristalina	35,00	3,45
	Estearato de magnesio	8,00	0,79
5	Hidroxipropilmetilcelulosa*	12,00	1,18
	Celulosa microcristalina*	1,50	0,15
	Ácido esteárico*	1,50	0,15
	TOTAL	1014,94	100

* Componentes de recubrimiento transparente (Sepifilm LP 010)

10

Análisis de homogeneidad de los activos en producto terminado

Para evaluar la correcta homogeneidad de los activos en el producto terminado, se toman muestras de distintos tiempos de mezclado y de distintos puntos de la descarga del producto una vez finalizado el mezclado o distintos puntos del recipiente donde se descargue la mezcla.

15

Los métodos de análisis para cada uno de los activos minoritarios (vitamina D y picolinato de cromo) se describen a continuación:

Identificación y contenido de vitamina D

20 Identificación de vitamina D en HPLC

La identificación de vitamina D se realiza por HPLC, por tiempo de retención y por espectro UV:

- Identificación 1 (HPLC tr.): La diferencia entre el tiempo de retención de vitamina D en el cromatograma de la muestra y en el patrón de referencia debe ser $\leq 2,5\%$.
- 25 • Identificación 2 (Espectrometría UV): El espectro de vitamina D en el cromatograma de la muestra debe presentar aproximadamente el mismo máximo (en torno a 266 nm) que en el cromatograma del patrón. Esta identificación se realiza con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector de arreglo de diodos (DAD).

30

Contenido de vitamina D en HPLC

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS	
Equipo	HPLC Agilent con detector DAD o
Columna	Phenomenex Kinetex F5 2,6 µm 100x4.6 mm
Precolumna	Phenomenex F5
Longitud de onda	267 nm
Temperatura columna	25°C
Flujo	1,0 ml/min
Vol inyección	10 µL
Tiempo análisis	15 min
Tiempo retención aproximado Vit D3	7 min aprox
Fase móvil	MeOH 0,1% fórmico / Agua 0,1% fórmico

Especificaciones

Especificación Granel y Granel durante periodo de espera: 24.814UI/100g (80-130%): 19.851-32.258 UI/100g

- 5 Especificación en producto terminado: 1000,0 UI/sobre (80-130%): 800,0 – 1300,0 UI/sobre.

Identificación y contenido de picolinato de cromo

Identificación de picolinato de cromo en HPLC

- 10 La identificación de picolinato de cromo se realiza por HPLC, por tiempo de retención y por espectro UV:
- Identificación 1 (HPLC tr.): La diferencia entre el tiempo de retención de picolinato de cromo en el cromatograma de la muestra y en el patrón de referencia debe ser ≤ 2,5%.
- 15 • Identificación 2 (Espectrometría UV): El espectro de picolinato de cromo en el cromatograma de la muestra debe presentar aproximadamente los mismos máximos que en el cromatograma del patrón. Esta identificación se realiza con HPLC DAD.

Contenido de picolinato de cromo en HPLC

CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS	
Equipo	HPLC Agilent con detector DAD o equivalente
Columna	Kinetex C18 5µm 150x4,6 mm
Precolumna	C18
Longitud de onda	264 nm (BW:4)
Temperatura columna	30°C
Flujo	1,0 ml/min
Vol inyección	100 µL
Tiempo análisis	22 min

Tiempo retención aproximado Picolinato de cromo	8 min																					
Fase móvil	Modo de elución: Gradiente ○ Fase móvil A: Acetato amónico 25 mM pH 4,5 ○ Fase móvil B: ACN grado HPLC <table><tr><th>t (minutos)</th><th>% AcONH₄ 25mM pH 4,5</th><th>% Acetonitrilo</th></tr><tr><td>0,0</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>8,0</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>10,0</td><td>40</td><td>60</td></tr><tr><td>18,0</td><td>40</td><td>60</td></tr><tr><td>18,1</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>22,0</td><td>95</td><td>5</td></tr></table> <u>Preparación fase móvil A:</u> Acetato amónico 1,927 g/l, pH 4,5 ajustado con ácido acético glacial. Filtrar con membrana PVDF de 0,45 µm.	t (minutos)	% AcONH ₄ 25mM pH 4,5	% Acetonitrilo	0,0	95	5	8,0	95	5	10,0	40	60	18,0	40	60	18,1	95	5	22,0	95	5
t (minutos)	% AcONH ₄ 25mM pH 4,5	% Acetonitrilo																				
0,0	95	5																				
8,0	95	5																				
10,0	40	60																				
18,0	40	60																				
18,1	95	5																				
22,0	95	5																				

Especificaciones

Especificación Granel y Granel durante periodo de espera: 1996µg/100g (75-150%) = 1497 – 2994 µg/100 g

- 5 Especificación en producto terminado: 80,45µg/sobre (75-150%) = 60,34 – 120,68 µg/sobre